

Aus der Neurologischen und Psychiatrischen
Universitätsklinik in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. H. Solcher

HISTOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE BEFUNDE
BEI NICHT-DYSTROPHISCHER MYOTONIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RALPH-RAINER GABRIEL

aus Homberg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Neurologischen und Psychiatrischen
Universitätsklinik in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. H. Solcher

HISTOLOGISCHE UND HISTOCHEMISCHE BEFUNDE
BEI NICHT-DYSTROPHISCHER MYOTONIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

RALPH-RAINER GABRIEL

aus Homberg

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am **25.8.1978**
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof.Dr. Neurath
Referent: Prof.Dr.Heene
Correferent: Doz.Dr.Spalke

Carmen und Heidi gewidmet

EINLEITUNG

Der Begriff "Myotonie"	3
Der pathophysiologische Mechanismus	3
- Störung der elektromechanischen Kopplung	4
- Änderung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Sarkolemm	5
Krankheiten mit Myotonie	6
(1) Myotonia congenita, dominant (MC)	6
(2) Rezessive Generalisierte Myotonie (RezM)	8
(3) Paramyotonia congenita (PMC)	10
(4) Dystrophia myotonica (DyM)	12
(5) Andere Syndrome mit Myotonie und Differentialdiagnosen	14
Therapie der Myotonie	16

FRAGESTELLUNG	18
---------------	----

METHODIK

A) Fallschilderungen	
- Fall I (W.Sch.), RezM	19
- Fall II (H.B.), RezM	22
- Fall III (E.T.), RezM mit Kältestarre	26
B) Material	
- Probeexzision und Präparation	30
- Histologische und histochemische Färbungen und Reaktionen	30
C) Methodik der Auswertung	
- Mikroskopische Fotos	32
- Auswertung der Fotos	32

STATISTIK

Vorbemerkungen	35
A) Prozentuale Anteile	35
B) Signifikanzen	35
C) Histogramme	35
D) Atrophie- und Hypertrophiefaktoren	36
E) Mittelwerte und Standardabweichungen	37

ERGEBNISSE

Fall I (W.Sch.), M. rectus femoris	
- Myopathische Veränderungen in der Gesamtbiopsie	38
- Auswertung der Übersichtfotos	38
- Auswertung der Ausschnittfotos	38
- Zusammenfassung	43
Fall II (H.B.), M. rectus femoris	
- Myopathische Veränderungen in der Gesamtbiopsie	44
- Auswertung der Übersichtfotos	44
- Auswertung der Ausschnittfotos	46
- Zusammenfassung	49
Fall III (E.T.), M. biceps brachii	
- Myopathische Veränderungen in der Gesamtbiopsie	50
- Auswertung der Übersichtfotos	52
- Auswertung der Ausschnittfotos	52
- Zusammenfassung	55

DISKUSSION

Allgemeiner Teil

- Genetische und klinische Einordnung unserer Fälle	56
- Problematik von Größenmessungen an der Muskulatur	58
- Problematik der Fasertypenklassifizierung	59

Spezieller Teil

- Histologisch-histochemische Veränderungen bei nicht-dystrophischer Myotonie	63
- Zentralwärts gewanderte Kerne	63
- Querdurchmesser	64
- Atrophische Fasern	69
- Myopathische Veränderungen	71
- Fasertypenverteilung	71

ZUSAMMENFASSUNG	78
-----------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	79
----------------------	----



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0067

Der Begriff "Myotonie" bezeichnet ein Symptom, welches mehreren nosologisch unterschiedlichen Krankheiten gemeinsam ist. Dieses Symptom wird definiert als verzögerte Muskellerschlaffung nach erfolgter Kontraktion. Wird die Verzögerung bei einer Willkürbewegung manifest, spricht man von "aktiver Myotonie". So kann z.B. der Händedruck oder Faustschluß nicht schnell gelöst werden, das Aufstehen aus dem Sitzen oder der Hocke bereitet Schwierigkeiten, oder das Öffnen der Augen nach kräftigem Lidschluß ist verzögert; erforderliche schnelle Bewegungen können nicht rasch eingeleitet werden. Wird die Kontraktion mechanisch durch Beklopfen eines Muskels ausgelöst und bleibt sie in Form einer Delle oder eines Wulstes für mehrere Sekunden bestehen (besonders gut an der Zunge sichtbar), so wird dies als "passive" oder "Perkussionsmyotonie" bezeichnet. Im Anschluß an eine Willkürinnervation, mechanische oder elektrische Reizung folgen kurze, hochfrequente Salven ("bursts") von Aktionspotentialen oder initial hochfrequente, Sekunden bis Minuten anhaltende Interferenzmuster mit kontinuierlich sinkender Frequenz und Amplitude (Ruedas 1965, Steinbrecher 1966, Ricker u. Meinck 1972a,b). Die Amplitudenabnahme steht möglicherweise in Beziehung zu einer auf die Reizung folgenden Schwäche oder Lähmung (Lambert et al. 1952, Ricker u. Meinck 1972b, Ricker et al. 1973, Harper u. Johnston 1974, Wiles u. Edwards 1977). Die Lähmungsperioden stellen vielleicht ein eigenes pathophysiologisches Moment bei der Myotonie dar.

Der pathophysiologische Mechanismus der myotonen Reaktion (mR) ist nicht geklärt: während Thomsen (1876) noch eine Störung im Zentralnervensystem annahm, konnte Grund (1919) eine zentralnervöse Ursache ausschließen, da die mR nach Lumbalanaesthesie bestehen blieb. Lindsley und Curnen (1936) vermuteten die Ursache der mR in einem propriozeptiven Reflex, Denny-Brown und Nevin (1941) in einem "reflex afterspasm". Buchthal und Clemmesen (1941) widerlegten dies, indem sie Afferenzen und Efferenzen durch Plexusanaesthesie ausschalteten, ohne daß hierdurch die mR verschwand. Brown und Harvey (1939) wiesen an myotonen Ziegen nach, daß Denervierung ebenfalls keinen Einfluß auf die mR zeigt. Damit war die Annahme sowohl einer zentralen als auch einer peripheren nervösen Störung widerlegt.

Landau (1952) konnte zeigen, daß die mR auch nach Blockierung der motorischen Endplatten durch Curare fortbestand und somit postsynaptisch entstehen muß.

Die neueren Theorien zur Ursache der Myotonie nehmen eine Störung im Aufbau und in den elektrophysiologischen Eigenschaften der Muskelfasermembran selbst an (Kuhn in: Becker 1977) oder einen Defekt in der elektromechanischen Kopplung: Ein an der motorischen Endplatte einlaufender Nervenimpuls bewirkt über Depolarisation an der postsynaptischen Membran der Endplatte die Ausbreitung der Erregung auf die gesamte Muskelfasermembran. Dabei kommt es zum Einstrom von extrazellulärem Na^+ in die Zelle und zur Repolarisation durch Ausstrom von intrazellulärem K^+ . Die elektromechanische Kopplung erfolgt über das transversale tubuläre (T-) System. Es kommuniziert sowohl mit der Muskelfasermembran als auch in den Triaden mit dem aktiv Ca^{++} -speichernden Sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Aus den Zisternen und Vesikeln des SR wird Ca^{++} freigesetzt, das in Konzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-6} mol/l den Kontraktionsvorgang aktiviert (Hasselbach 1966, 1971). Die Mg^{++} -abhängige Myosin-ATPase bleibt dabei unbeeinflusst. Möglicherweise wirkt Ca^{++} durch Bindung an ein Protein, z.B. Troponin, eine Eiweißkomponente, die durch Tropomyosin an Aktin gebunden wie ein Erschlaffungsfaktor wirken soll (Schneider 1971). Hierdurch könnte das Aktin freiwerden zum Hineingleiten in die Myosinfilamente (Huxley 1953, Huxley und Hanson 1954) und ATP-verbrauchender Bildung des kontrahierten Akto-Myosin-Komplexes. ATP-abhängige Rückresorption von Ca^{++} in das SR führt zu erneuter Erschlaffung der Myofibrille ("Weichmacherfunktion" des ATP nach Schneider 1971). Sind die ATP-Reserven erschöpft, wird zusätzliche Energie mittels der Lohmann-Reaktion bereitgestellt: durch die Kreatin-Phosphokinase wird aktiviertes Kreatinphosphat in Kreatin dephosphoryliert und gleichzeitig ADP in ATP umgewandelt.

Auf der Suche nach einer Störung der elektromechanischen Kopplung als Ursache der Myotonie fanden Samaha, Guth u. Albers (1970) eine unauffällige Ultrastruktur des SR bei normalen Parametern der Ca^{++} -Aufnahme; auch das Aktomyosin war nicht

verändert. Seiler und Kuhn (1970) beobachteten hingegen in je vier Fällen von Dystrophia myotonica, von dominanter und von rezessiver congenitaler Myotonie einen erhöhten Ca^{++} -Gehalt und beschleunigte Ca^{++} -Aufnahme an isolierten Vesikeln des SR; dieser Befund sei jedoch nicht als Hauptursache der mR anzusehen.

Was die Änderung der elektrophysiologischen Eigenschaften des Sarkolemms betrifft, so konnte die von Norris (1962) gefundene Instabilität des Membranpotentials durch Riecker et al. (1964, 1966) nicht bestätigt werden. Ruedas (1965), der eine Differenzierung von Myotonia congenita und Dystrophia myotonica anhand des EMGs versuchte, erklärte die Besserung der Myotonie durch K^+ -Entzug und die Verschlechterung durch K^+ -Zufuhr in manchen Fällen mit einer Beeinflussung des kritisch veränderten Ruhepotentials. Wegen nicht generell vorhandener Veränderungen im K^+ -Stoffwechsel vermuteten dagegen Hofmann et al. (1966) als Ursache der Teildepolarisation und spontanen "myotonen" Oszillationen eher ein Na^+ -Leck mit entsprechender Veränderung des Membranpotentials oder eine erhöhte Na^+ -Permeabilität. Auch eine Veränderung der Ca^{++} -Bindungsfähigkeit der myotonen Membranen sei theoretisch denkbar. Die präsynaptischen Mechanismen, Azetylcholin-gehalt, Transmittersensitivität, Endplattenpotentiale und elektromechanische Kopplung seien hingegen ungestört. Brumlik (1970) erklärte die "anomale Elektrogenese an der Muskelfaser-membran" durch das instabile, auf ca. 60mV erniedrigte Ruhepotential und eine möglicherweise verzögerte Azetylcholin-freisetzung. Ricker und Meinck (1972a) fanden Hinweise für eine unterschiedliche Genese der congenitalen und der dystrophischen Myotonie: weniger als 1 Sekunde dauernde Entladungsserien mit ansteigender Frequenz und abfallender Amplitude bei der congenitalen Myotonie und längere Entladungsserien mit abnehmender oder gleichbleibender Frequenz und Amplitude bei der Dystrophia myotonica. Während sie die an myotonen Ziegen erhobenen Befunde (Bryant 1962, 1973) eines erhöhten Membranwiderstandes und einer verminderten Cl^- -Permeabilität für nicht unbedingt auf die Myotonien des Menschen übertragbar halten, fanden Lipicky et al. (1971)

auch an Interkostalmuskulatur des Menschen einen zwei- bis dreifach erhöhten Ruhemembranwiderstand, eine erhöhte intrazelluläre Konzentration und Leitfähigkeit für K^+ mit entsprechender Erhöhung des Ruhepotentials sowie eine verminderte Cl^- -Permeabilität. Ricker, Meinck und Stumpf (1973) vermuteten einen Depolarisationsblock aufgrund einer Labilität der Muskelfasermembran und wiesen hin auf mögliche Zusammenhänge mit den Befunden von Kuhn und Seiler (1970) über eine veränderte Lipoidstruktur der Membran bei Myotonie. Im EMG fanden Kirby und Kraft (1973) eine Amplitudenabnahme der Muskel-Antwortpotentiale. Brown (1974) brachte dieses Phänomen mit der vorübergehenden Schwäche mancher Myotoniekranker in Zusammenhang; hierfür komme eventuell ein anderer Mechanismus in Betracht als für die Membranstabilität.

- Krankheiten mit Myotonie

Die sogenannte "congenitale Myotonie" gilt seit den Untersuchungen von Becker (1957, 1961, 1963, 1964, 1966, 1973, 1975, 1977) als genetisch inhomogen. Von der dominant vererbten Myotonia congenita -die einschließlich der klassischen Thomsenschen Krankheit (Thomsen 1876) mehrere Untertypen umfaßt- wird die Rezessive Generalisierte Myotonie unterschieden. Innerhalb dieser Form gibt es möglicherweise einen selteneren Typ mit Kältesteife ("Saarland-Pfalz-Typ" nach Becker 1977).

Außer der dominant vererbten Paramyotonia congenita (EULENBURG) und der Dystrophia myotonica (CURSCHMANN-STEINERT) gibt es eine Anzahl weiterer Krankheitsbilder mit akzessorisch-myotonen Symptomen, so die dyskaliämischen Lähmungen, manche Glykogenosen (Typ 2 mit Mangel an α -1,4-Glucosidase) und die Neuromyotonie (Mertens und Zschocke 1965). Auf den Unterschied zwischen myotonen und pseudomyotonen Entladungen im EMG soll hier nicht eingegangen werden.

- (1) MYOTONIA CONGENITA, dominant (THOMSEN) ((MC))

Die MC wurde zuerst durch die Veröffentlichung des Schleswiger Kreisphysikus Dr. Julius Thomsen (1876) bekannt. Er nannte die in seiner Sippe vorkommende Krankheit, an der er selbst ebenfalls litt, zunächst "Ataxia muscularis", dann nach einem Vorschlag von Bartels (Thomsen 1876): "Tonische

Krämpfe in willkürlich bewegten Muskeln in Folge von erbter psychischer Disposition". Über Thomsens Familie liegt bis heute einer der ausführlichsten Stammbäume über diese Krankheit vor (Nissen, K. 1923, Nissen, R.G. 1953, Becker 1977). Thomsen selbst sieht Bell (1836) als den Erstbeschreiber an, dessen Beschreibung jedoch sehr unspezifisch erscheint. Von den zahlreichen Veröffentlichungen, die auf Thomsens Beschreibung folgten, seien hier nur erwähnt Strümpell (1881), der die Krankheit "Myotonia congenita" nennt, Westphal (1883) mit der Bezeichnung "Thomsensche Krankheit" und Erb (1886), der in seiner Monographie über Myotonie eine klare Abgrenzung von anderen, ähnlichen Krankheitsbildern versucht hat. Übersichten über die umfangreiche ältere Literatur zur MC finden sich in den Monographien von Thomasen (1948) und Becker (1977). - Die klinischen Befunde an 126 Patienten mit dominanter MC aus der gründlichen Studie von Becker (1977) seien hier kurz zusammengefaßt: Die myotone Störung ist oft schon im Säuglings- oder Kleinkindesalter manifest, was die Bezeichnung "congenital" rechtfertigt. Obere und untere Extremität, an denen die aktive Myotonie oft gleichzeitig beginnt, sind etwa gleich häufig betroffen. Muskelhypertrophien finden sich überraschenderweise nur in 1/4 der Fälle und sind fast immer leichten Grades bei uniformer Verteilung auf obere und untere, proximale und distale Extremitäten. Das Klischeebild des "Zirkusathleten" bei Myotonia congenita trifft weit eher zu auf die Rezessive Generalisierte Myotonie als auf die dominante Form. Hinsichtlich der klinischen Ausprägung der myotonen Störung waren nur zwei von 125 Patienten mit MC schwer myoton, 1/4 dagegen nur minimal oder in milder Form. Bis auf einzelne schwere Fälle (vor allem in der Thomsenschen Sippe) sollte man eher von einer Anomalie als von einer echten Krankheit sprechen. Die Muskelkraft ist eher überdurchschnittlich. Die Muskeln fühlen sich im Liegen meist entspannt an, Muskelschmerzen sind selten (ausgenommen der hypothetische Typ II nach Becker (1977)). Kälte verstärkt die myotone Symptomatik in der Hälfte aller Fälle, was sich jedoch bei mehrfach wiederholten Bewegungen legt und

Schwimmen in kaltem Wasser in allen Fällen erlaubt. Die Besserung der Myotonie durch wiederholte Bewegungen, das sogenannte "warm-up-Phänomen" erlaubt die differentialdiagnostische Abgrenzung von der Paramyotonia congenita (EULENBURG) und findet sich auch in der Wärme. Bei manchen Patienten tritt die myotone Störung nicht -wie im klassischen Fall- beim ersten Versuch einer Bewegung auf, sondern erst nach einigen ungehinderten Bewegungsabläufen, was nach Becker (1977) bereits Jendrassik (1911) mit dem Ausdruck "Myotonia paradoxa" belegte, Klein (1948) als "TypII" oder "Spättyp" und Dubowitz und Lawson (1960) als verzögerte Myotonie ("delayed myotonia") bezeichneten; dieses Phänomen wird auch bei der rezessiven Form der Myotonie beobachtet. Mit einer angenommenen Häufigkeit von 1:23000 käme die dominante MC etwa doppelt so häufig vor wie die Rezessive Generalisierte Myotonie. Daß die dominante Form trotzdem nur ca.1/4 aller in der Literatur beschriebenen Fälle von "congenitaler Myotonie" umfassen dürfte (Becker 1977), erklärt sich daraus, daß Patienten mit rezessiver Myotonie wegen der stärkeren Beschwerden häufiger den Arzt aufsuchen. Der Schweregrad der MC bleibt vom ersten Auftreten bis zum Lebensende konstant, jedoch kommen Verlaufsschwankungen vor. Darin, daß einige Symptomenkombinationen nur bei bestimmten Gruppen von MC-Patienten vorkommen, sieht Becker (1977) Hinweise für eine mögliche Heterogenität der MC. Er kommt so zu einer provisorischen Einteilung der MC in vier Typen: TypI (THOMSEN) mit Myotonie des M.orbicularis oculi und konstantem Verlauf, TypII mit schmerzhafter Myotonie und fluktuierendem Verlauf, TypIII mit starker Kälteabhängigkeit besonders im Gesicht und fluktuierendem Verlauf, TypIV mit fakultativ schwankendem Verlauf und fehlender Beteiligung der Gesichtsmuskulatur.

- (2) REZESSIVE GENERALISIERTE MYOTONIE (BECKER) ((RezM))
Leyden (1874) lieferte vermutlich die erste Beschreibung eines Falles von RezM, einer Krankheit, die vor den Untersuchungen von Becker (1957) von den meisten Autoren als Thomsensche Krankheit aufgefaßt und veröffentlicht wurde. Becker (1977) stellte bei 149 Patienten mit RezM überdurchschnittlich häufig Blutsverwandtschaft der Eltern fest (z.B.

5% Heiraten zwischen Cousinen und Vettern 1.Grades; in der Gesamtbevölkerung dagegen 0,1 bis maximal 0,5%). Die Differentialdiagnose zur MC läßt sich jedoch nicht nur nach genetischen Kriterien vornehmen, sondern auch aufgrund des klinischen Bildes. Becker (1977) beschrieb folgende Unterscheidungsmerkmale: die RezM beginnt später als die MC; meist tritt sie zwischen dem 4. und 12.Lebensjahr auf, d.h. in der Vorschul- und Grundschulzeit. In 56% (gegenüber 12% bei der MC) lag ein schrittweise aufsteigender Verlauf vor: zuerst waren die Beine, Jahre später die Hände und zuletzt erst die Kaumuskeln betroffen. Im Erwachsenenalter liegt meist ein generalisierter Befall von Beinen, Armen, Händen, Hals-, Kau-, Augen- und Lidmuskulatur vor. Das typische Bild des "Zirkusathleten" trifft auf die RezM zu: Ausgeprägte Muskelhypertrophien fanden sich bei 3/4 der Patienten (gegenüber 1/4 geringgradigerer Hypertrophien bei der MC) und betrafen vorzugsweise Oberschenkel- und Glutealmuskulatur. Perkussionsmyotonie ließ sich regelmäßig nachweisen an der Zunge, aber auch an Stamm, Extremitäten und Gesichtsmuskeln. Als "Harfenphänomen" bezeichnet man die Auslösung einer myotonen Reaktion bereits durch Fingerdruck (z.B. am M.deltoideus, M.pectoralis). Bezüglich des "allgemeinen Schweregrades" der Myotonie bestanden signifikante Geschlechtsunterschiede, indem Männer schwerer betroffen waren als Frauen. Etwa jeder zweite Patient mit RezM war schwer behindert, bei der MC war es nur einer von hundert Patienten. Der RezM kommt daher im Gegensatz zur MC echter Krankheitswert zu: einige Patienten mit RezM würden nach Becker (1977) "gern mit einem Krüppel oder Amputierten tauschen".

Im Kontrast zu der oft ausgeprägten proximalen Hypertrophie fand Becker (1977) in 64% der Fälle Schwäche der Oberarme und distal auffallend dünne, fast atrophische Muskeln (besonders am Unterarm, in 28%); die Biopsie und das EMG solcher Muskeln zeigten Zeichen der Myopathie. Ein weiteres klinisches Unterscheidungsmerkmal stellt nach Becker die Unfähigkeit zum Entspannen der Muskeln bei ruhigem Liegen dar; dies äußert sich in einer abnormen Festigkeit bei der Palpation.

Dorsalflexion von Hand und Fuß sowie Diadochokinese sind stark behindert. Eine Zunahme der Störung mit dem Lebensalter gab die Hälfte der Patienten an. Die RezM betrifft -wie die MC- Männer und Frauen etwa gleich häufig. Die Homozygotenhäufigkeit in der Bundesrepublik Deutschland soll bei 1:50000 liegen. Becker (1977) fand ein gelegentliches Zusammentreffen von Hypogonadismus mit RezM, was die Differentialdiagnose zur dystrophischen Myotonie erschwert. Als wichtige Unterform nach Becker (1977) sei hier die seltene Myotonie mit Kältesteife genannt, bei der im Gegensatz zur Paramyotonia congenita auch in Wärme Myotonie auftritt und bei welcher nach Erwärmung anhaltende Lähmungszustände nicht beobachtet wurden.

- PARAMYOTONIA CONGENITA (EULENBURG) ((PMC))

Als Erstbeschreiber der Erkrankung gilt Eulenburg (1886). Im selben Jahr versuchte Erb (1886) eine klare Abgrenzung zur MC. Becker (1970) gibt eine Übersicht über die ältere Literatur zur PMC. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Fallbeschreibungen veröffentlicht (Hudson 1963, Magee 1966, Garcin et al. 1966, Isch et al. 1968, Becker 1970, Delwaide et al. 1971, Sigwald et al. 1971, Ricker und Meinck 1972c, Thrush et al. 1972, Schiffer et al. 1975).

Die PMC wird autosomal dominant vererbt (Becker 1964, 1970). Sie manifestiert sich mit der Geburt oder in der frühen Kindheit und ist charakterisiert durch Myotonie besonders bei Kälteexposition, worauf ein Stadium der Kälte-Lähmung folgt, das auch in der Wärme bis zu Stunden anhalten kann. Die Lähmungsstadien ähneln denen bei der Adynamia episodica hereditaria (Gamstorp 1956, 1963). Auch bei der PMC sind sie oft von Erhöhungen des extrazellulären K^+ -Spiegels begleitet (Drager, Hamil und Shy 1958). Differentialdiagnostisch muß außerdem an die Paralysis periodica paramyotonica (Becker 1970, 1977) gedacht werden, die jedoch auch spontan ohne Kälteeinfluß auftritt und zu Lähmungen eher in den Beinen als in den Händen führt. Gegenüber der MC und insbesondere auch der RezM mit Kälteabhängigkeit ist differentialdiagnostisch entscheidend das Fehlen des "warm-up-Phänomens"

(Becker 1964, Kuhn 1973). Trotz Erwärmung bleibt die myotone Behinderung bestehen, und die Bewegungen laufen auch bei mehrfacher Betätigung der Muskeln erschwert ab; im Gegensatz zur MC und RezM fehlt also der Übungseffekt. Fast alle Muskeln können von der Paramyotonie betroffen sein; Gesicht, Hals und Hände sind bevorzugt (Becker 1970, Torbergesen 1975). Oft wird die Störung im Kontakt mit kaltem Wasser manifest. So können Kleinkinder nach dem Waschen die Augen kaum öffnen, anderen Patienten bleiben nach Waschen in kaltem Wasser die Hände klamm. Wie bei der MC findet sich passive (Perkussions-) Myotonie, besonders der Zunge. Im Gegensatz zur MC fehlt im EMG bei Willkürinnervation der charakteristische Frequenzanstieg und die Amplitudenreduktion der myotonen Salven, auch die Amplitudenreduktion bei elektrischer Stimulation in Wärme ist nicht nachweisbar (Ricker und Meinck 1972c).

Die histologischen Veränderungen sind gering und entsprechen weitgehend denen bei der MC. Engel und Brooke (1966) fanden außerdem wenige Targetfasern sowie vakuoläre Veränderungen, was wiederum auf die Verwandtschaft mit den dyskaliämischen Lähmungen hinweist. Vakuolen beschrieben auch Schröder und Becker (1972) neben erhöhter Varianz der Faserdurchmesser mit größerem mittleren Durchmesser für Typ1, atrophischen Fasern, vereinzelt sarkoplasmatischen Massen und elektronenmikroskopisch nachgewiesenen tubulären Aggregaten. Schiffer et al. (1975) fanden ebenfalls elektronenmikroskopisch tubuläre Aggregate und Vakuolen bei lichtmikroskopisch normaler Fasertypenverteilung mit kleinen, intensiv ATPase-positiven Fasern sowie vermehrt Bindegewebs-, subsarkolemmale und zentrale Kerne. Sie widersprechen Thrush et al. (1972), die eine große Variabilität im Durchmesser beschrieben mit teilweisem oder völligen Verlust der Fasertypendifferenzierung. Sigwald et al. (1971) beobachteten zentrale Kerne und Hypertrophien, seltene atrophische oder hyalinisierte Fasern (Typ1 größer als Typ2) sowie elektronenmikroskopisch wenige Vakuolen. "In kleinen Sektoren" sei ferner "die normale Anordnung der Myofibrillen und ihrer sarkoplasmatischen

Organisation verschwunden; multiple kleine Zonen aus Z-Material durchsetzen diese Filamentfelder; einige Mikrotubuli von 200Å Durchmesser sind dort sichtbar. Die Mitochondrien, das sarkoplasmatische Retikulum fehlen in diesen Feldern praktisch". Garcin et al.(1966) fanden zentrale Kerne und elektronenmikroskopisch 10-25% pathologisch veränderte Fasern: "begrenzte, kleine Abschnitte myofibrillärer Desorganisation mit Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulums und nekrotischen Zonen", bei einigen Fasern "Verschwinden oder verstreute Anordnung der Myofibrillen, Dilatation des SR, mitochondriale Schwellungen, Auftreten von Myelinfiguren. In den fortgeschrittensten Stadien kaum sichtbare Fasern mit schwach kontrastierten, regellos angeordneten Filamenten."

- (4) DYSTROPHIA MYOTONICA (CURSCHMANN-STEINERT) ((DyM))

Die dritte nosologische Einheit mit Myotonie als Hauptsymptom, die Myotonia dystrophica oder Dystrophia myotonica wurde von Curschmann (1906, 1912) und Steinert (1909, 1910) herausgearbeitet, obwohl Beschreibungen schon aus früherer Zeit vorlagen (Dana 1888, Hoffmann 1897a, Nogués und Sirol 1899). An den Veröffentlichungen von Boeters (1935) und späteren ähnlichen Beobachtungen entzündete sich eine lange Diskussion über die Frage der nosologischen Einheit mit der MC, doch gelten beide Krankheitsbilder heute als selbständig und nosologisch verschieden, verwandt lediglich durch das Symptom Myotonie. Eine detaillierte Beschreibung der DyM gibt die zusammenfassende Arbeit von Zellweger und Tonasescu (1973).

Die DyM wird autosomal dominant vererbt und beginnt meist im zweiten Lebensjahrzehnt. Klein (1958) beobachtete Erstmanifestationen jenseits des sechsten und -bei 1/5 der Fälle- schon im ersten Lebensjahrzehnt. Eine congenitale Form bei Geburt existiert ebenfalls. Synonyma sind "congenital facial diplegia" (Parker 1960) und "Myotonische Dysembryoplasie" (Pruzanski 1966). Aufgrund der bunten und reichen Symptomatik bereitet die Differentialdiagnose in typischen Fällen keine Schwierigkeiten. Leitsymptome sind myotone Katarakt, endokrinologische Veränderungen mit Hypogonadismus (Hodenatrophie, Zyklusstörungen), Stirnglatze, Hyperostosis cranii et frontalis sowie Verhaltensstörungen und verringerte Intelligenz

bei 20% (Klein 1958) bis über 70% (Calderon 1966). Am Muskel fallen neben der myotonen Reaktion, die auch zeitlich vor den oben genannten Symptomen auftreten kann, Muskelschwäche und Atrophien auf. Als alleiniges differentialdiagnostisches Merkmal sind Muskelatrophien unsicher, da sie zwar bei der MC fast nie auftreten, bei der DyM jedoch auch fehlen können und auch bei der ReZM vereinzelt atrophische Muskeln vorkommen (Becker 1977). In typischen Fällen von DyM führen Atrophie und Schwäche besonders der Gesichts-, Oropharyngeal-, Hals- und distalen Extremitätenmuskulatur zum klassischen Bild der "Jammergestalt". Vor allem das ausdruckslose, "myopathische" Gesicht mit aufgeworfenen, atonischen Lippen (Tapirmund), eingefallenen Wangen und Stirnglatze sowie der sogenannte "Okapi-Hals" (Parker 1960) aufgrund Atrophie der Halsbeuger und Kyphose der HWS/oberen BWS führen oft zur prima-vista-Diagnose. Auch glatte Muskulatur und Herzmuskel können mitbetroffen sein.

Als typische histologische Zeichen der DyM gelten Ringbinden und sarkoplasmatische Massen (Wohlfahrt 1951, Engel und Brooke 1966, Samaha et al. 1967), die jedoch auch bei anderen chronischen Myopathien vorkommen, ebenso wie die Dystrophiezeichen Nekrose, Phagozytose, Bindegewebsvermehrung und binnenständige Kerne oder Kernketten. Engel und Brooke (1966) beschrieben in 50% der Biopsien "Mottenfraßfasern". Als charakteristisch für DyM fanden sie bei 26 Biopsien eine vorzugsweise Atrophie von Typ1-Fasern (in 75%) verbunden mit Typ1-Dominanz von mehr als 66%. Sehr typisch und bisher bei keinem anderen Krankheitsbild beschrieben sind Muskelspindeln mit zahlreichen intrafusalen Fasern (Daniel und Strich 1964, Swash 1972, Heene 1973), für deren Entstehung Faserlängsspaltung infolge mechanischer Überlastung (Heene 1973) bei abnormer Innervation (Swash und Fox 1975a,b) diskutiert wurden. Geht man von einem ähnlichen Myotoniemechanismus bei MC und DyM aus (was nicht unbedingt der Fall sein muß), so erscheint die mechanische Überlastung der intrafusalen Fasern bei der Myotonie als alleinige Ursache für die Längsspaltung nicht ausreichend, denn Muskelspindelveränderungen sind bei nicht-dystrophischen Myotonien bislang nicht gefunden worden.

Auf die allgemeinere Diskussion zur Ätiologie der Längsspaltung extrafusaler Muskelfasern kann in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden. Erwähnt sei nur, daß neben mechanischer Überlastung (Hall-Craggs 1970, 1972, Hall-Craggs und Lawrence) auch kompensatorische Faktoren wirksam sein können, wie Swash, Schwartz und Sargeant (1978) am Beispiel neuromuskulärer Erkrankungen diskutiert haben. Inwieweit bei MC und DyM neurale Faktoren wirksam sind, wird unten im Zusammenhang mit der Hypothese von Engel und Borenstein (1974) besprochen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten das Fehlen von myofibrillärer ATPase in sarkoplasmatischen Massen (Engel 1962a, b), Strukturveränderungen der Myofibrillen, in späteren Stadien auch des SR (Samaha et al. 1967), ferner Erweiterungen des T-Systems, Vakuolen, pathologisch erweiterte Terminalzisternen und sogenannte Myelinfiguren (Schröder und Becker 1972). Einen Überblick über die feinstrukturellen Untersuchungen zur DyM geben Schröder und Becker (1972).

- (5) Andere SYNDROME MIT MYOTONIE und DIFFERENTIALDIAGNOSEN
Differentialdiagnostisch sind folgende, mit Myotoniesymptomen einhergehende Krankheiten zu berücksichtigen: bei den dyskaliämischen periodischen Lähmungen weniger die Adynamia episodica hereditaria (AEH) ohne Myotonie (Gamstorp 1956) als die AEH mit Myotonie (Gamstorp 1963) und die Paralysis periodica paramyotonica und myotonica (Becker 1977). Gamstorp und Wohlfahrt (1959) erwähnten ein Syndrom Myokymie, Myotonie, Muskelschwund, vermehrtes Schwitzen, Aberfeld et al. (1965) Myotonie mit Zwergwuchs, diffuser Knochenerkrankung, Augen- und Gesichtsveränderungen. Ein im französischen Schrifttum in letzter Zeit mehrfach beschriebens Zusammentreffen von Myotonie, Muskelhypertrophie und Muskelschwäche mit Besserung durch Übung und Bewegung (Sabouraud et al. 1965, Castaigne et al. 1973, Pépin et al. 1975) stellt zwar eine dominant vererbte Form der Myotonie dar, jedoch bleibt es weiteren Beobachtungen vorbehalten, ob es sich wirklich um ein selbständiges Syndrom oder um eine Variante der Myotonia congenita (Thomsen) handelt. Ähnliches gilt für die Beobachtung von Torbergson (1975), der eine eigenartige

Krankheitsbezeichnung	Wichtige Symptome
-----------------------	-------------------

<u>Myotonia congenita</u> (THOMSEN) autos.dominant Lit.: Becker 1977	Manifestation erste Lebensjahre geringe Hypertrophien geringe Schweregrade ("Anomalie") Muskeln im Liegen entspannt Kraft eher überdurchschnittlich Verschlimmerung in Kälte Besserung bei Mehrfachbewegungen Verlauf konstant von Erstmanifestation an, z.T. mit Schwankungen Häufigkeit ca. 1:23000
--	--

<u>Rezessive Generalisierte Myotonie</u> (BECKER) autos.rezessiv Lit.: Becker 1977	Manifestation 4.-12. Lebensjahr ausgeprägte Hypertrophien distale Hypotrophien Muskeln im Liegen abnorm fest Hemmung der Dorsalflexion Kraft z.T. reduziert, Schwäche Sonderform mit Kältestarre hohe Schweregrade, echter "Krankheitswert" Verlauf aufsteigend, Zunahme der Störung bis Erwachsenenalter, dann konstant Häufigkeit ca. 1:50000
--	---

<u>Paramyotonia congenita</u> (EULENBURG) autos.dominant Lit.: Becker 1970	Manifestation erste Lebensjahre aktive Myotonie in Kälte Fehlen des Übungseffektes z.T. stundenlange Kälteparalysen
--	--

<u>Dystrophia myotonica</u> (CURSCHMANN-STEFINERT) autos.dominant Lit.: Klein 1958, Zellweger u. Ionasescu 1973	Manifestation 2. Lebensjahrzehnt, auch früher, Katarakt, Hypogonadismus, Hyperostosis cranii verringerte Intelligenz Muskelatrophien Hände, Hals (Okapi), Gesicht (facies myopathica, Tapirmund) Jammergestalt
--	---

Weitere wichtige Differentialdiagnosen:

Myotonie, Muskelhypertrophie, Muskelschwäche (Sabouraud et al. 1965)

Myotonie, Myokymie, Muskelschwund, vermehrtes Schwitzen (Gamstorp und Wohlfarth 1951)

Myotonie, Zwergwuchs, diff. Knochenerkrankung, Augen-/Gesichtsverändg. (Aberfeld et al. 1965)

Paralysis periodica myotonica (Becker 1977)

Paralysis periodica paramyotonica (Becker 1977)

Adynamia episodica hereditaria mit Myotonie (Gamstorp 1963)

Myopathia myotonica (Stöhr et al. 1974)

Neuromyotonie (Isaacs 1961, Mertens und Zschocke 1965)

Hypertrophia musculorum vera (Maxwell 1947)

Hoffmann-Syndrom mit Pseudomyotonie bei Myxödem (Hoffmann 1897b, Thomasen 1966)

Tab. 1 : Krankheiten mit Myotonie und differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen

muskuläre "Irritierbarkeit", verbunden mit Myotonie und Muskelhypertrophie beschrieben hat. Stöhr et al.(1974) beschrieben das Krankheitsbild der "Myonathia myotonica" mit aktionsabhängigen Paresen und schmerzhaften Muskelverkrampfungen, welches Ähnlichkeit mit dem McArdle-Syndrom aufwies, im EMG jedoch typische myotone Zeichen bot.

Andere Krankheiten, die eine myotonie-ähnliche Symptomatik zeigen, sind die Neuromyotonie (Isaacs 1961, Mertens und Zschocke 1965, Mertens 1966) und die Hypertrophia musculorum vera (Maxwell 1947). "Pseudomyotonie" tritt auf bei manchen Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage. Dabei handelt es sich um Verzögerung der Muskelkontraktion und -entspannung (Hoffmann 1897b) ohne elektromyographische Zeichen der echten Myotonie. Thomasen (1948, 1966) sprach bei Myxödem, Schwäche und Schmerzen in geschwollenen Muskeln mit verzögerter Kontraktion und verzögerter Entspannung von einem Hoffmannschen Syndrom und diskutierte Beziehungen zu der alten Bezeichnung "Myotonia acquisita" von Talma (1892). Nach Becker (1977) handelt es sich hier wahrscheinlich um heterozygote Fälle von RezM, die sich unter hohen äußeren Belastungen manifestiert. Becker erwähnt Fälle aus der Literatur, bei denen bereits bestehende Myotonie durch Hypothyreose verschlimmert wurde. Interessant ist in dieser Beziehung unser Fall III mit Verschlimmerung während einer Schilddrüsenentzündung. Bei Diagnose einer nicht-dystrophischen Myotonie sollte also stets die Schilddrüsenfunktion abgeklärt werden. Eine Übersicht über dieses Problem bringt Tyler (1966).

- Therapie der Myotonie

Da die Grundstörung bei der Myotonie noch nicht aufgeklärt ist, gibt es bis heute keine befriedigende kausale Therapie sondern nur symptomatische Therapieversuche (Refsum et al. 1966). Bei vielen Fällen mit nicht-dystrophischer Myotonie ist die Behinderung so gering, daß auf eine Therapie verzichtet werden kann; dies gilt auch für die DyM, bei der die Patienten mehr unter ihrer Muskelschwäche als der Myotonie leiden.

Chinin, das älteste Mytonietherapeutikum, wurde von Wolf

(1936) eingeführt und wirkt, wie vermutlich auch Procainamid (Geschwind und Simpson 1955) und Diphenylhydantoin (Munsat 1967) über eine Veränderung der Na^+ -Permeabilität (Barchi 1975). Auch N-Propyl-Ajmalin greift an dieser Stelle an, soll aber geringere Nebenwirkungen aufweisen (Birnberger 1975). Der Effekt von Diphenylhydantoin muß nach einer Doppelblindstudie (Williamson und Scamps 1973) zumindest in Frage gestellt werden. Neben Chinin und Procainamid wurde auch Prednison bei Myotonie versucht, ebenso ACTH (Shy und McEachern 1951, Liversedge und Newman 1956). Mertens (1955, 1966) und Grüttner und Mertens 1953 berichten über Langzeitbehandlungen mit Kationenaustauschern beziehungsweise Saluretika, die über eine chronische Hypokaliämie die Myotonie vermindern sollen. Pendefunda et al. halten L-Dopa für überlegen gegenüber den "klassischen" Therapeutika.

Trotz der offenkundigen, zum Teil schweren Alteration der Muskelkontraktion bei den nicht-dystrophischen Myotonien und der lebenslangen Persistenz dieser Störung sind die morphologischen Veränderungen der Muskulatur vergleichsweise gering. Erb (1886) beschrieb Kernvermehrungen, Faserhypertrophie und Vakuolenbildung, Wohlfahrt (1951) und Adams und Rebeiz (1966) erwähnten Hypertrophien und Atrophien von Muskelfasern sowie vermehrt zentrale Kerne. Bei Untersuchungen zur Histologie und Histochemie myotoner Erkrankungen fanden Engel und Brooke (1966) neben vermehrten Binnenkernen und Faserhypertrophien wenige sehr kleine Typ2-Fasern bei der Myotonia congenita. Das quantitative Verhältnis von Typ2 zu Typ1 betrug bei der MC meist mehr als 2:1, bei der DyM weniger als 1:2. Ähnliche histologische Veränderungen wurden beschrieben von Castaigne et al.(1973), Dubowitz und Brooke (1973) und Pépin et al.(1975); diese Befunde werden im Rahmen der Diskussion ausführlich dargestellt. Crews, Kaiser und Brooke (1976) fanden neben leichten myopathischen Veränderungen im M. biceps ein völliges Fehlen von 2B-Fasern und eine Dominanz des Fasertyps 2A.

Ausgehend von diesen Befunden stellten wir uns zur Aufgabe, die histopathologischen Veränderungen in den Muskelbiopsien von drei eigenen Fällen nicht-dystrophischer Myotonie zu untersuchen. Besonderes Augenmerk wurde gelegt auf allgemein-myopathische Zeichen, histochemische Veränderungen und Fasertypenverteilung, wobei die myofibrilläre ATPase-Reaktion bei unterschiedlichen Vorinkubationen der Fasertypenklassifikation zugrunde gelegt wurde. Hierbei war unter anderem auch die Frage zu klären, ob der von Crews et al.(1976) an Biopsien aus dem M.biceps brachii erhobene Befund völliger Typ2B-Defizienz auch für andere Muskeln gilt. Wir konnten uns dabei in zwei unserer drei Fälle auf die Untersuchung von Biopsien aus dem M.rectus femoris stützen. Eine Darstellung der Klinik unserer Fälle stellen wir voran.

A) FALLSCHILDNERUNGEN

Fall I : Patient W.Sch., geboren 2.9.1955

Diagnose: Rezessive Myotonie

Anamnese

- Familienanamnese: Der Vater wurde 1923 geboren, die Mutter 1926. Der Vater arbeitet als Bundesbahnvorarbeiter. Beide Eltern sind nach Angaben des Patienten und nach einem auswärts erhobenen EMG nicht von der Myotonie betroffen, ebenso sein Bruder, während seine Schwester im EMG myotone Zeichen bietet.[®] Die weitere Familienanamnese ist betreffs Myotonie und sonstiger Krankheiten mit vererbter Disposition leer. Die Fragen nach Verwandtenehen, unehelichen Kindern und unbekannten Vätern in der Familie wurden vom Patienten verneint.
- Eigenanamnese: Außer den üblichen Kinderkrankheiten war der Patient nie ernstlich krank und hatte keine Unfälle oder Operationen, auch keine Herzbeschwerden.
Vegetative Anamnese: Schlaf, Stuhlgang und Wasserlassen seien normal, er rauche und trinke nicht, sexualanamnestisch keine Auffälligkeiten.
- Sozialanamnese: W.Sch. war ein durchschnittlicher Schüler, schloß mit der Mittleren Reife ab. Er ist Bundesbahnbeamter im mittleren nichttechnischen Dienst, teils tätig als Fahrdienstleiter, teils in der Bahnhofsaufsicht.
- Spezielle Anamnese: Geburt und statomotorische Entwicklung seien normal verlaufen. Als Kleinkind habe er von der Störung nichts bemerkt, wohl aber mit Schuleintritt: "Vorher habe ich das nicht gehabt. Es fiel mir nicht auf." Als Vorschulkind habe er noch die richtige "Schnellkraft" besessen, habe an Spielen teilgenommen, sei gesprungen, um die Zeit des Schuleintritts jedoch nicht mehr. Er sei schwächlich gewesen. Als Halbwüchsiger ("Schnecke") habe er regelmäßig Gewichtheben betrieben, zum Sprintsport war er nicht in der Lage. Beim Schwimmen bestanden erhebliche

•
Herrn Priv.-Doz. Dr. Manz, Neurol. Klinik der Krankenanstalten Lemgo danken wir für die Übermittlung dieser Befunde.

Startschwierigkeiten. Gymnastik und Unterwassermassagen blieben wirkungslos.

Seinen jetztigen Zustand schildert Sch. so: Nach starker Muskelanstrengung könne er nicht rasch entspannen, zum Beispiel den Händedruck lösen. Er könne die Augen nicht schnell öffnen, wenn er sie zukneife und die Beine, wenn er sie anziehe, nicht rasch strecken. Er komme schwierig und zäh aus der Hocke hoch und könne allgemein nur langsam aufstehen. Beim Kauen verspanne sich die Kaumuskulatur. Wenn er sich -vor Anstrengung schwitzend- in der Kälte ausruhe, nehme die Störung zu. Sie sei morgens und abends gleichstark ausgeprägt, klinge nie ganz ab, bessere sich aber bei mehrfach wiederholten Bewegungen.

Befund

- Allgemein: Größe 1,78 m, Gewicht 78 kg, mesomorphe Konstitution.
 - Internistisch: unauffälliger Befund, Blutdruck 140/80 mmHg, Puls 68/min.
 - Neurologisch: Im Bereich der Hirnnerven ergeben sich keine Normabweichungen, insbesondere sind die Pupillen mittelweit, isocor, die direkte und indirekte Lichtreaktion sowie die Konvergenzreaktion sind prompt und ausgiebig. Am Augenhintergrund zeigt sich beidseits eine normale Papillenzeichnung. Die Mukeleigenreflexe an den Armen lassen sich seitengleich nur schwach auslösen, Knips-, Mayer- und Trömner-Reflex sind beidseits negativ. Die kutanen Bauchdeckenreflexe sind in allen Etagen normal stark erhältlich, die Beineigenreflexe seitengleich normal stark, die Pyramidenbahnzeichen nicht auslösbar. Die Sensibilität ist in allen Qualitäten und Regionen seitengleich ungestört, ebenso die Koordination bei Prüfung von Gang und erschwerten Gangarten, Zeigerversuchen und Romberg-Test. Die Muskulatur ist allseits kräftig, im Bereich der Oberschenkel leicht hypertrophisch (M. quadriceps femoris). Faszikulationen bestehen nicht.
- Die myotone Reaktion mit Dellenbildung läßt sich perkutorisch auslösen an den Waden, im M. deltoideus, M. pectoralis major, M. biceps brachii und M. quadriceps femoris. Mit dem Spatel

läßt sich Myotonie der Zunge auslösen. Bei ruhigem Dasitzen hat der Patient das Gefühl, als "arbeite es" in seiner Muskulatur. Die myotonen Zustände sind schmerzlos.

- Psychisch: Der Patient wirkt zugewandt und intelligent.

Zusatzuntersuchungen

- Laborwerte: K^+ 3,8 mval/l, Na^+ 140 mval/l, Cl^- 100 mval/l, Ca^{++} 5,2 mval/l, Erythrozyten 5,3 Mill./mm³, Hb 15,9 g/100ml Leukozyten 6900/mm³ (28% Neutrophile, 5% Eosinophile, 1% Stabkernige, 66% Lymphozyten), Gesamteiweiß 7,5 g/100ml (Elektrophorese: 60,4 - 3,9 - 9,6 - 9,4 - 16,7 rel%). Normalwerte für Kreatinin, Blutzucker, GOT, GPT, gamma-GT, aP, sP, alpha-HBDH; LDH mit 120 mU/ml (Norm: 80-240 mU/ml) und CPK mit 39 mU/ml (Norm: bis 50 mU/ml) unauffällig. Normaler Urinstatus.
- EKG (Dr. Reiter): Sinusrhythmus, Indifferenz-/Steiltyp, altersentsprechender Erregungsablauf, Sokolow-Lyon-Index von 4,0 mV in Anbetracht des jugendlichen Alters noch physiologisch
- EEG (Prof. Heene): Rasches, frequenzlabiles EEG, Normvariante
- EMG (Dr. Tackmann): Der M. biceps brachii rechts und der M. quadriceps femoris rechts zeigen an allen Insertionsstellen myotone Entladungssalven. Bei leichter Innervation liert die mittlere Dauer im Normbereich, im Biceps brachii gering erhöhte Polyphasie. Unter Maximal-Innervation ist die Rekrutierung nicht ganz vollständig, die elektrische Aktivität zeigt dabei eine auffällige allmähliche Reduktion.
- Muskelbiopsie am 18.2.1976 aus dem M. rectus femoris links in Lokalanästhesie

Fall II: H.B., geboren 11.8.1938

Diagnose: Rezessive Myotonie

Anamnese

- Familienanamnese: Die 60jährige Mutter des Patienten ist bis auf einen Altersdiabetes gesund, ihre Mutter verstarb mit 74 Jahren an Gehirnschlag, ihr Vater mit 73 Jahren an Herzschlag. Zwei Brüder der Mutter fielen im Krieg, eine Schwester starb mit 35 Jahren an Brustkrebs, drei weitere Schwestern (62,59,55 Jahre) leben und sind gesund. Der Vater des Patienten starb mit 43 Jahren im Sammellager Bad Kreuznach nach vorausgegangenem Zwölffingerdarmleiden; der Vater war Vollwaise unbekannter Herkunft, der Vater des Vaters stammte wahrscheinlich aus Mecklenburg. Der einzige Bruder des Vaters starb mit 50 Jahren an Tuberkulose. Ein Bruder des Patienten verstarb mit 38 Jahren an "Herzblock", er hat einen angeblich gesunden Sohn. Ein weiterer Bruder starb mit 10-12 Monaten an Lungenentzündung. Eine 29 Jahre alte Schwester sei übergewichtig, wiege ca. 72 kg und sei im übrigen gesund wie auch ihr dreijähriger Sohn.[⊕] Die 13 und 11 Jahre alten Söhne des Patienten seien gesund und Leistungsschwimmer. Auf spezielles Befragen wird das Vorkommen weiterer Erkrankungen mit vererbter Disposition, insbesondere von Muskelkrankheiten, verneint.
- Eigenanamnese: Geburt und statomotorische Entwicklung seien normal verlaufen. Außer Masern in der Kindheit sei er nie ernstlich krank gewesen. 1967 habe er nach einer Erkältung Herzbeschwerden bekommen; bei der stationären Behandlung habe er Luftnot, Beklemmung über der Brust und ausstrahlende Schmerzen in Hals und linkem Arm verspürt. Ähnliche Beschwerden sowie Übergewicht führten ihn 1973 erneut in stationär-internistische Behandlung, wo die Diagnose einer Cardiomyopathie gestellt wurde.
- Vegetative Anamnese: 1973 habe er sein Gewicht von 127 kg auf 104 kg reduziert, er nehme aber zu Hause trotz Diät zu. Stuhlgang und Miktion seien normal, ebenso sein Durst, er trinke weder Alkohol noch Kaffee. Seit 5 Jahren rauche er

[⊕] Der Patient dissimuliert stark; seine Schwester hat auf wiederholtes Anschreiben von uns niemals geantwortet.

nicht mehr, habe keinen Husten oder Auswurf. Gelegentlich schlafe er schlecht.

- Sozialanamnese: Der Vater sei Schlosser gewesen. Er selbst habe acht Jahre lang die Volksschule besucht und danach eine dreijährige Lehre als Fleischer durchlaufen. Nach einem Jahr Hilfsarbeit im Wasserrohrtiefbau sei er ein halbes Jahr arbeitslos gewesen, dann Metzgereihilfe. 1958 sei er bei der Post eingestellt worden, zunächst als Briefträger, dann als Kfz-Mechaniker und 1963 als Postschaffner beamtet worden. Er hänge sehr an seinem Beruf. Verheiratet sei er seit 1959 und wohne mit seiner Frau und den beiden Söhnen im eigenen Haus.
- Spezielle Anamnese: Während der Schulzeit habe er Fußball gespielt und geboxt. Alle anamnestischen Fragen nach myotonen Zeichen und deren Auftreten unter verschiedenen auslösenden Bedingungen wurden vom Patienten verneint (auch hier wie bei der Erhebung der Familienanamnese treten Dissimulations- und Abwehrtendenzen hervor, durch welche die Verlässlichkeit der Anamnese beeinträchtigt ist).

Befund

- Allgemein: Größe 1,73 m, stationäre Gewichtsreduktion 1973 von 127 kg auf 104 kg, Habitus adipös und muskulös. Leichte Lippen- und zentrale Zyanose, keine Ödeme, keine Ruhedyspnoe.
- Internistisch: Inspektorisch fallen die ausgeprägte Adipositas, Striae distensae in der Axillarregion und ein Faßthorax auf. An Kopf, Hals, Extremitäten und den inneren Organsystemen findet sich kein pathologischer Befund.
- Neurologisch: Der Hirnnervenbefund ist unauffällig, insbesondere bei Prüfung von Weite und Spiel der Pupillen, Licht- und Konvergenzreaktionen, Augenhintergrund, Farberkennen, Weite der Lidspalten und Funktion der äußeren Augenmuskeln. Riechen, Hautsensibilität im Kopfbereich, Kauen, mimische Innervation, Gehör- und Gleichgewichtsorgan sind intakt, ebenso Zungenbewegungen und Schluckakt. Die Muskeleigenreflexe sind an den Armen nicht auslösbar, ebenso fehlen Knips-, Mayer- und Trömner-Reflex beidseits.

Die kutanen Bauchdeckenreflexe sind in allen Etagen normal stark erhältlich, an den Beinen fehlt beidseits der Adduktorenreflex, der PSR ist seitengleich normal stark und der ASR seitengleich schwach auslösbar. Pyramidenbahnzeichen finden sich nicht. Die Sensibilität ist in allen Qualitäten und Regionen ungestört, ebenso die Koordination, die grobe Kraft und der Muskeltonus. Atrophien und Faszikulationen finden sich nicht. Die Hypertrophie der Extremitätenmuskulatur mit Betonung der Oberschenkel (M. quadriceps femoris) ist ausgeprägt. An myotonen Phänomenen zeigt sich bei Perkussion am rechten Unterarm eine geringe myotone Kontraktionsnachdauer.

- Psychisch: B. erscheint als ein gut kontaktfähiger, bedächtiger Mann, in seiner Einstellung zu erforderlichen Untersuchungen verschlossen und skeptisch. Er spricht nicht gerne über sein Befinden, dissimuliert bisweilen, hält jedoch wesentliche Informationen nicht zurück. Bei Fragen nach dem Beruf wird der Gesprächskontakt wärmer; B. hängt sehr an seinem Beruf und erscheint hier über seine Krankheit deprimiert. Störungen der gut durchschnittlichen Intelligenz, des Bewußtseins oder der Merkfähigkeit liegen nicht vor.

Zusatzuntersuchungen

- Laborwerte: K^+ 4,0 mval/l, Na^+ 138 mval/l, Ca^{++} 5,0 mval/l, Erythrozyten 5,0 Mill./mm³, Hb 16,7 g/100ml, Hk 19,7%, Leukozyten 9000/mm³ (77% Neutrophile, 1% Basophile, 1% Monozyten, 21% Lymphozyten), Gesamteiweiß 8,4 g/100ml (Elektrophorese: 63,1 - 2,3 - 7,6 - 11,0 - 16,0 rel%). Normalwerte für Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Eisen, Eisenbindungskapazität, Blutgerinnung, Rheumaserologie, quantitative Immunglobuline, GOT, GPT, aP, LAP, Aldolase, Cholinesterase, Amylase. Urinstatus unauffällig, abgesehen von einer Mikrohämaturie unter Marcumar.

An pathologischen Nebefunden findet sich eine Hyperlipidämie Typ IV (FREDERICKSON), eine geringgradige Hyperurikämie von 6,8 mg/100ml, eine vorübergehende respiratorische Alkalose (pH 7,460, pCO₂ 32,0 mmHg, pO₂ 72,0 mmHg)

sowie eine pathologisch ausfallende intravenöse Glucosebelastung (Assimilationskoeffizient $k=0,7$), die bei einem Blutzucker von 99 mg/100ml für einen latenten Diabetes mellitus spricht. Die CPK ist inkonstant erhöht oder normal: 1973 118 mU/ml, 1974 82 mU/ml, danach 36 mU/ml und 18 mU/ml. Der letzte Wert steigt nach einem Belastungs-EKG auf 27 mU/ml an.

- EKG (Dr.Capeller): Sinusrhythmus, Indifferenztyp, unspezifische Kammerendteilveränderungen vorwiegend im Posterolateralbereich (internistischerseits als Cardiomyopathie gedeutet)
- EMG (Dr.Tackmann): Im M.biceps brachii links und im M. tibialis anterior links finden sich typische myotone Entladungssalven. Bei Maximal-Innervation und bei leichter Innervation sind die untersuchten Parameter normal. Der Befund spricht für eine Myotonie ohne Anhalt für eine muskel-degenerative Erkrankung.
- Muskelbiopsie am 18.7.1973 aus dem M.rectus femoris links in Lokalanästhesie

Fall III : Patientin E.T., geboren am 24.11.1918

Diagnose: Rezessive generalisierte Myotonie mit Kältestarre

Anamnese

- Familienanamnese: Der Vater starb mit 71 Jahren an "Blasen-leiden", die Mutter mit 79 Jahren, zwei Jahre nach einem Schlaganfall.

Von sieben Geschwistern seien zwei Brüder im letzten Weltkrieg vermißt, zwei Brüder seien in jungen Jahren ertrunken, der eine im Lech bei Landsberg, der andere 1936 beim Baden im Main; über myotone Störungen bei diesen Brüdern ist nichts bekannt. Eine nach Amerika ausgewanderte Schwester sei seit 1948 verschollen. Am Leben seien noch ein Bruder, der immer sehr sportlich gewesen sei und eine zwei Jahre ältere Schwester, weniger sportlich, jedoch gewandt. Die Tochter und der fünfjährige Enkel der Patientin seien ebenfalls gesund.

In der Ur-Urgroßelterngeneration hätten einmal Cousin und Cousine geheiratet.

- Eigenanamnese: Geburt und statomotorische sowie sprachliche Entwicklung seien normal verlaufen. Mit 13 Jahren sei sie an Lungenentzündung erkrankt, später an Stirnhöhlen- und Mittelohrentzündung. Eine Schilddrüsenentzündung 1973/74 sei wieder abgeklungen, Operationen oder Unfälle habe sie nicht gehabt.

- Vegetative und gynäkologische Anamnese: In der vegetativen Anamnese fanden sich keine Besonderheiten.

Die Menarche sei mit 17 Jahren eingetreten, der Zyklus bis zur Menopause von normaler Dauer und schmerzlos gewesen.

Nach der Geburt einer gesunden Tochter sei sie 1940 an einer Mastitis erkrankt, die spontan geheilt sei. Die Menopause sei mit 54 Jahren aufgetreten.

- Sozialanamnese: Als gute Schülerin habe sie nach der Volksschule drei Jahre das Gymnasium besucht, sei aber wegen des Kinderreichtums zu Hause nicht weiter beachtet oder gefördert worden. Nach einer Elektroverkaufslehre sei sie in eine PKW-Vertretung eingetreten, wo sie seit 38 Jahren als Buchhalterin arbeite. 1942 habe sie einen Werkzeugmacher geheiratet, der seit 1945 vermißt sei. Seitdem lebe sie

alleine in einem Eigenheim. Zu Tochter und Enkel bestehe ein gutes Verhältnis.

- Spezielle Anamnese: Von ihrer Muskelerkrankung wisse sie seit der Einschulung, vorher habe ihre Mutter bei den vielen Kindern wohl nicht darauf geachtet. Die Störung sei im ganzen gleich geblieben, nehme deutlich zu bei Kälte, im kalten Wasser und beim Versuch rascher Bewegungen, nehme ab bei Wärme und längerer Bewegung. Betroffen sei auch die Mund- und Gesichtsmuskulatur, was sie besonders beim Sprechen in Kälte merke. Bei einer Busfahrt in Kälte sei sie einmal beim Aussteigen nicht in Gang gekommen und -völlig steif- "der Länge nach" aus dem Bus auf den Gehsteig gestürzt. Ein anderes Mal habe sie aufgrund ihrer Störung beim Besteigen eines Bootes nicht die Balance halten können, so daß sie ins Wasser gefallen sei. Wenn die Muskelsteife eintrete, schreibe sie "wie ein Erstklässler". Bei Verhandlungen im Büro komme sie kaum aus tiefen Sesseln hoch. Werde sie rasch zum Telefon gerufen, komme sie nicht in Gang, was vor Kunden oft sehr peinlich wirke. Auf Wanderungen mit dem heimatlichen Wanderverein nehme man auf sie Rücksicht und warte auf sie; einmal sei sie bei einer Rast im Zustand der Muskelstarre ganz steif einen Abhang hinabgerollt und nur durch einen Zufall noch zum Halten gekommen. Eine Verschlechterung ihres Zustandes um 1948 sei durch Spritzen eines Heilpraktikers gebessert worden. Während grippaler Infekte und der Schilddrüsenentzündung habe die Störung zugenommen. Sie habe sich darauf schon weitgehend eingestellt. Da sie alleine lebe, Sorge sie sich, im höheren Lebensalter zu stürzen und sich zu Hause nicht helfen zu können.

Befund

- Allgemein: Größe 1,56 m, Gewicht 55,4 kg, mesomorph-athletische Konstitution
- Internistisch: Die Haut des Gesichts zeigt bei Erregung ein schmetterlingsartiges Erythem, sonst findet sich an Kopf, Hals, Extremitäten und inneren Organen kein pathologischer Befund.

- Neurologisch: Der Hirnnervenstatus ist normal: die Pupillen sind rund, mittelweit, isocor bei auffallend langsamer und wenig ausgiebiger Reaktion auf direkten oder indirekten Lichteinfall und auf Konvergenz. Der Augenhintergrund zeigt beidseits unauffällige Gefäß- und Papillenzeichnung, das Farbenerkennen ist ungestört, die Lidspalten sind gleichweit, die äußeren Augenmuskeln frei. Geruchsvermögen, Hautsensibilität im Kopfbereich, Kauen, mimische Innervation, Gehör- und Gleichgewichtsorgan sind intakt, ebenso Zungenbewegungen und Schluckakt.
- Die Eigenreflexe der Arme können seitengleich lebhaft ausgelöst werden bei positivem Knips-, Mayer-, Trömner-Reflex, die kutanen Bauchdeckenreflexe seitengleich schwach, die Beinreflexe symmetrisch normal stark bei fehlenden Pyramidenbahnzeichen. Die Sensibilität ist in allen Qualitäten und Regionen ungestört. Die Koordination ist neurologisch ungestört, die Diadochokinese myotoniebedingt verlangsamt. Grobe Kraft und Tonus sind nicht auffällig verändert, die Beinmuskulatur zeigt leichte Hypertrophie der Oberschenkel (M.quadriceps femoris). Bei der Perkussion sieht man typische myotone Dellenbildungen in der Muskulatur der Arme. Myoton verzögerte Muskeler schlaffung tritt auf nach kräftigem Händedruck mit verlangsamer Handöffnung, bei raschem Aufstehen und der Diadochokinese. Der Übungseffekt ist positiv.
- Psychisch: Frau T. wirkt intelligent, umsichtig und emotional sehr schwingungsfähig. Sie schätzt die eigen berufliche Tätigkeit und ihre Störung realistisch ein, ohne zu simulieren oder zu dissimulieren. Durch ihre Erkrankung hat sie sich zeitlebens in der Entäußerung ihres lebhaften Temperamentes sehr gehemmt gefühlt.

Zusatzuntersuchungen

- Laborwerte: K^+ 4,2 mval/l, Na^+ 140 mval/l, Cl^- 100 mval/l, Ca^{++} 5,0 mval/l, Erythrozyten 4,5 Mill./mm³, Hb 13,4 g/100 ml, Leukozyten 4500/mm³, Gesamteiweiß 7,8 g/100ml (Elektrophorese 55,9 - 4,2 - 8,6 - 12,1 - 19,3 rel%). Normalwerte für Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Blutzucker, Cholesterin, GOT, GPT, gamma-GT. Urinstatus normal.

LDH 203 mU/ml, CPK 78 mU/ml, bei Kontrolle 77 mU/ml.

- EKG (Dr.Reiter): Sinusbradycardie (52/min.), Indifferenztyp, inkompletter Rechtsschenkelblock bei sonst normalem Erregungsablauf und normaler Erregungsrückbildung
- Augenfachärztliche Untersuchung (Dr.Frank): geringe Hyperopie rechtes Auge, Presbyopie
- HNO-ärztliche Untersuchung (Dr.Rosenau): mittelgradige degenerative Schallempfindungsschwerhörigkeit beidseits mit diagonalem Hörschwellenabfall; Rhinitis vasomotorica
- EMG (Dr.Tackmann): Im M.abduktor pollicis brevis links, im M.biceps brachii links und im M.tibialis anterior links finden sich typische myotone Entladungssalven. Bei leichter Innervation liegt die mittlere Duration im Normbereich, der Anteil polyphasischer Potentiale ist z.T. gering erhöht. Bei Maximal-Innervation wird ein vollständiges Muster erreicht. Diese Befunde lassen an eine Myotonie denken. Der gering bis mäßig vermehrte Anteil polyphasischer Potentiale weist auf Strukturveränderungen innerhalb der motorischen Einheiten hin. Diese Befunde sprechen für eine benigne Myotonie und sind für eine dystrophische Form nicht charakteristisch.
- Muskelbiopsie am 10.3.1976 aus dem M.biceps brachii rechts in Lokalanästhesie

B) MATERIAL

- Probeexzision und Präparation: Die Probeexzisionen wurden bei unseren Patienten in Lokalanästhesie vorgenommen und stammten aus folgenden Muskeln:

Fall I (W.Sch.) - M. rectus femoris links
Fall II (H.B.) - M. rectus femoris links
Fall III (E.T.) - M. biceps brachii rechts

Die Muskelproben wurden ca. fünf Minuten nach Entnahme in Propan, das durch flüssigen Stickstoff auf -165°C gekühlt war, rasch tiefgefroren. Die Proben wurden bei -70°C aufbewahrt und im Kryostaten bei -18 bis -20°C querschnitt. Die Schnitt-dicke betrug $10\text{ }\mu\text{m}$.

- Histologische und histochemische Färbungen und Reaktionen:

An den auf Objektträger aufgefrorenen Serienschnitten wurden folgende Reaktionen durchgeführt[⊗]:

Modifiziertes Gomori Trichrom (3C) (Engel u. Cunningham 1963)

Haematoxylin und Eosin (HE)

Verhoeff-van Gieson (V-vG)

Neutralfett

Ölrot

PAS-Reaktion auf Glykogen

NADH-Tetrazolium-Reduktase (NADH-TR)

α -Glycerophosphat-Dehydrogenase, menadionabhängig (m-GDH)

Phosphorylase, aqual u. gel-inkubiert (Tacheuchi u. Kuriaki
saure Phosphatase 1955, Heene 1975)

Adenosin-Triphosphatase (ATPase), Vorinkubation bei pH 9,4 ,
4,5 ; 4,3 (Padykula u. Herman 1955, Brooke u. Kaiser 1969, 1970)

Auf eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Reaktionen sei hier verzichtet, da für die Auswertung im Rahmen dieser Arbeit die fertigen Präparate zur Verfügung standen. Zur histochemischen Methodik vergleiche Dubowitz und Brooke (1973) und Heene (1975).

Von den oben angeführten Färbungen eignen sich 3C, HE und V-vG zur Darstellung histologischer und zytologischer Veränderungen, Succinat-Dehydrogenase, NADH-TR und m-GDH zur Darstellung spezieller zytologischer Veränderungen.

[⊗] Frau E. Ernst sei hier für die zuverlässige und rasche Anfertigung und Färbung der Präparate herzlich gedankt.

Die eigene histographische Analyse stützte sich im wesentlichen auf die myofibrilläre ATPase-Reaktion. Diese erlaubt, mittels Vorinkubationen drei bis vier Fasertypen zu unterscheiden. In der Standardreaktion bei pH 9,4 (Padykula und Herman 1955) lassen sich Typ1- (hell) und Typ2-Fasern (dunkel) unterscheiden. Bei Vorinkubation in Puffer von pH 4,5 bis 4,6 (Brooke und Kaiser 1969, 1970; Samaha, Guth und Albers 1970; Guth und Samaha 1970; Yellin und Guth 1970) wird die Reaktion in Typ1 aktiviert (dieser erscheint nun dunkel), dagegen in Typ2A ganz und in Typ2B teilweise gehemmt (wodurch Typ2A hell und Typ2B in einem mittleren Branton erscheint). Bei Vorinkubation in Puffer von pH 4,3 verhalten sich die Fasern färberisch invers zu pH 9,4. Ein vierter Fasertyp 2C reagiert bei pH 9,4 wie Typ2, behält diese Reaktion aber im Gegensatz zu Typ2A und 2B über den gesamten sauren pH-Bereich bis pH 4,3 bei (vergleiche Tab.2).- Die myofibrilläre ATPase-Reaktion ist an das Akto-Myosin gebunden. Sie empfiehlt sich zur Klassifikation von Muskelfasertypen besonders deshalb, weil sie unter physiologischen und pathologischen Bedingungen qualitativ konstant bleibt und damit auch in fortgeschrittenen Schädigungsstadien noch eine klare Typenzuordnung ermöglicht (Engel 1962, Karpati und Engel 1968, Engel 1974).

Zur Darstellung zytologischer Details wurde die NADH-TR-Reaktion verwandt. Diese Reaktion erlaubt an Normalpräparaten ebenfalls eine Fasertypendifferenzierung, welche sich mit der durch die ATPase-Reaktion ermöglichten aber nicht ohne Einschränkungen deckt. In pathologischen Stadien zeigen atrophische oder myopathisch veränderte Fasern oft eine besonders starke granuläre Reaktion, die eine eindeutige Typenzuordnung nicht mehr gewährleistet. In Tabelle 2 ist das "färberische" Verhalten der verschiedenen Fasertypen bei den beiden zuletzt angeführten Reaktionen zusammengefaßt.

Muskelfasertyp	1	2A	2B	2C
Routine ATPase, pH 9,4	○	●	●	●
ATPase, Vorinkub. pH 4,6	●	○	◐	◐
ATPase, Vorinkub. pH 4,3	●	○	○	◐
NADH-TR	●	◐	◐	◐

Tab.2 (nach Dubowitz und Brooke 1973)

C) METHODIK DER AUSWERTUNG

- Mikroskopische Fotos: Die Präparate wurden mit einem Zeiss-fotomikroskop in verschiedenen Färbungen auf Schwarzweiß-Kleinbilddfilm (Ilford, PanF, 18 DIN) aufgenommen und zwar je eine Übersichtsaufnahme bei 16facher und ein Ausschnitt daraus -zum späteren Ausmessen- bei 40facher mikroskopischer Linearvergrößerung. In beiden Vergrößerungen wurde außerdem ein geeichtes Objekt-Mikrometer mit einer Skala von 100 Teilstrichen pro Millimeter fotografiert.

Pro Patient und Färbung (30, ATPase vorinkub. pH 9,4/4,6/4,3) wurden soviel Ausschnitte aufgenommen, daß mindestens 300 verschiedene Muskelfasern bei 40facher Linearvergrößerung ausgemessen werden konnten; dem entsprachen bei Fall I 6, bei Fall II 9, bei Fall III 4 Ausschnitte. Jeder einzelne Ausschnitt wurde in den vier verschiedenen Färbungen (s.o.) einer Schnittserie so eingestellt, daß jeweils identische Faserquerschnitte abgebildet wurden.

Die Negativentwicklung erfolgte mit Feinstkornentwickler (Tetenal, Ultrafin), die Vergrößerung auf hochglänzendes, weißes Fotopapier (Agfa, Brovira BH1), Format 8,9 x 12,7. Daraus ergab sich eine 145fache Gesamtvergrößerung. Auch die Negative des Objekt-Mikrometermaßstabs wurden in gleicher Weise auf Fotopapier vergrößert. Hierbei wurden apparative Fehlerquellen umgangen, da die Herstellung der Auswertungsmaßstäbe in gleicher Form erfolgte wie bei den Präparatefotos (während z.B. bei Herstellung von Diarplatten herstellungsbedingte Vergrößerungsfehler auftreten können). Die Positiventwicklung wurde im Zweibäderverfahren durchgeführt (Tetenal: Eukobrom, Centrabrom).

- Auswertung der Fotos: Die Übersichten dienten zur Bestimmung der Fasertypenverteilung und zur quantitativen sowie typologischen Erfassung myonathischer Veränderungen im gesamten Querschnitt des Präparates. Geachtet wurde auf das Vorkommen von Binnenkernen, zentralen Kernreihen, Kernklumpen und -pyknosen, Faserhypertrophie, Faserlängsspannungen (splitting), von Nekrosen, Basophilie des Sarkomerplasmas, von Atrophie, von Target- und "targetoiden" Fasern, "Mottenfraß"-

Fasern und von mitochondrialen Aggregaten (Engel und Brooke 1966, Dubowitz und Brooke 1973). Zahl, Fasertyp und NADH-TR-Verhalten besonders stark myopathisch veränderter Fasern wurden außer in den Übersichtsaufnahmen noch beurteilt durch direkte lichtmikroskopische Beobachtung und Messung des "kleineren Faserdurchmesser" (s.u.) mit dem Okularmikrometer.

Anhand der Ausschnitte wurden die Muskelfasern ausgezählt und mittels der differentiellen ATPase-Reaktionen typologisch bestimmt. Am Rande liegende und nicht ganz abgebildete Fasern wurden nicht mit einbezogen.

Die Messung der Faserdurchmesser erfolgte mittels des Maßstabs als "lesser fibre diameter" (s.u.) nach Brooke und Engel 1969 a-d und Dubowitz und Brooke 1973: Diese Methode hat sich durch die einfache und rasche Handhabung verbunden mit zunehmender Genauigkeit international weitgehend durchgesetzt gegenüber den Messungen der orthogonalen Durchmesser (Sissons 1965), des Faserumfanges (Adams, Coërs und Walton 1968), der Fläche (Edström und Nyström 1969) und des einfachen Durchmessers (Reniers, Martin und Joris 1970). Gemessen wird der "kleinere Faserdurchmesser" oder "größte Querdurchmesser" ("lesser fibre diameter"), definiert als der maximale Durchmesser durch den schmaleren Aspekt der Muskelfaser. Diese Messung soll die Verzerrung ausgleichen, die auftritt, wenn eine Muskelfaser schräg angeschnitten wird, was elliptoide Faserquerschnitte ergibt. Wird nicht der "kleinere Faserdurchmesser" gemessen, so resultiert daraus eine irrtümlich zu große Messung, wie Abb.1 zeigt (Abb.1 und Beschreibung nach Dubowitz und Brooke 1973).

Die so gemessenen "kleineren Faserdurchmesser" wurden direkt in die Fotos eingezeichnet, was eine nachträgliche Überprüfung jederzeit ermöglichte. Die Meßergebnisse wurden für jeden Fasertyp getrennt histographisch dargestellt (vergleiche Statistik).

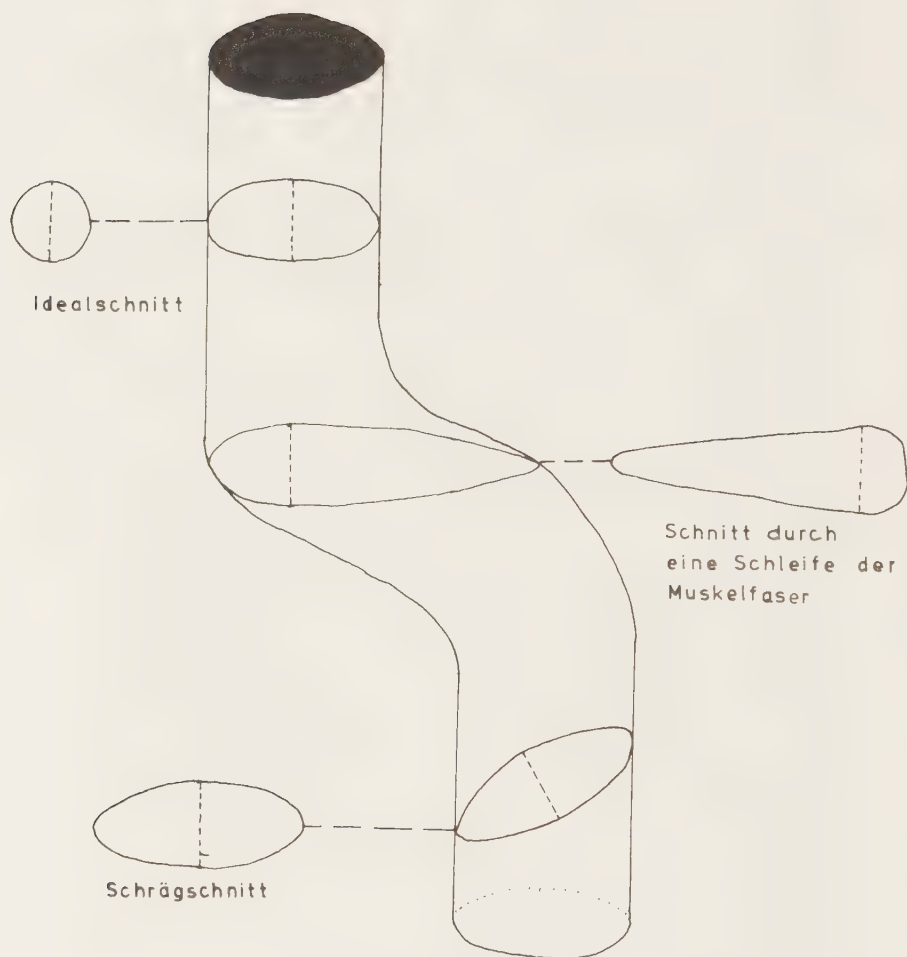


Abb.1 (nach Dubowitz und Brooke 1973, S.99)
Beeinflussung von "größerem" und "kleinerem" Faserdurchmesser
durch die Lage der (Quer-)Schnittebene

Vorbemerkungen: Aus dem Vergleich mit den von Becker (1977) mitgeteilten Fällen konnten wir davon ausgehen, daß es sich bei unseren eigenen Fällen um rezessive Formen der Myotonie handelte. Ein statistischer Vergleich unserer Befunde mit Normalwerten war bei der geringen Zahl von nur 3 Fällen nicht möglich.

Vielmehr erfolgte die statistische Verarbeitung der Ergebnisse innerhalb jedes einzelnen Falles, das heißt bezogen auf die jeweilige Faserpopulation als Grundgesamtheit.

A) Prozentuale Anteile: Die aus den Übersichtsaufnahmen sowie direkt lichtmikroskopisch ausgezählten Fasertypenpopulationen wurden in prozentuale Anteile umgerechnet und als Säulendiagramme dargestellt.

B) Signifikanzen: Um die fasertypische Verteilung von Binnenkernen zu erfassen, welche eine "minimale Myopathie" anzeigen, wurde die Frequenz ihrer Vorkommens pro Fasertyp ermittelt. Mittels des Vierfelder- (χ^2) Tests (Snedecor und Cochran 1967, Sachs 1969, Campbell und Ihm 1971) wurde für jeden Fasertyp untersucht, ob signifikante Unterschiede bestanden zwischen dem Anteil mit und ohne Binnenkernen. Dabei wurde folgende Formel benutzt:

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_i - F_i)^2}{F_i} = (f_i - F_i)^2 \cdot \sum \frac{1}{F_i}$$

wobei f_i die beobachtete und F_i die erwartete Häufigkeit darstellen.

C) Histogramme (nach Dubowitz und Brooke 1973): Die Werte für die "kleineren Durchmesser" wurden in einem Häufigkeitsdiagramm für jeden Fasertyp gesondert aufgetragen mit einer Klassenbreite von 10 μm . In Fall I betrug die Zahl ausgemessener Fasern aller Typen $n_I=304$, in Fall II $n_{II}=308$, in Fall III $n_{III}=320$.

D) Atrophie- und Hypertrophiefaktoren (Brooke und Engel 1969 a-d, Dubowitz und Brooke 1973): Als normal gelten Faserdurchmesser zwischen 41 und 80 μm bei Männern, zwischen 31 und 70 μm bei Frauen. Die Berechnung erfolgte -für jeden Fasertyp getrennt, also $A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_{2C}$ - nach folgendem Prinzip: Die Zahl der Fasern in der Klasse direkt unterhalb des Grenzwertes (von 31 μm bei Frauen und 41 μm bei Männern) wird mit dem Faktor 1 multipliziert, die der nächstunteren mit dem Faktor 2 usw. Diese Produkte werden summiert, durch die Gesamtzahl der Fasern des betreffenden Fasertyps dividiert und mit dem Faktor 1000 multipliziert. Bezeichnet man die beobachtete Häufigkeit der gemessenen Durchmesser innerhalb der ersten Klasse (1-10 μm) als N_1 , die innerhalb der zweiten Klasse (11-20 μm) als N_2 usw., so ergeben sich folgende Formeln:

$$A_{\delta} = 10^3 \cdot \frac{(N_4 \cdot 1) + (N_3 \cdot 2) + (N_2 \cdot 3) + (N_1 \cdot 4)}{N_{\text{ges}}}$$

$$A_{\text{f}} = 10^3 \cdot \frac{(N_3 \cdot 1) + (N_2 \cdot 2) + (N_1 \cdot 3)}{N_{\text{ges}}}$$

$$H_{\delta} = 10^3 \cdot \frac{(N_9 \cdot 1) + (N_{10} \cdot 2) + (N_{11} \cdot 3) + \dots + (N_x \cdot [x-8])}{N_{\text{ges}}}$$

$$H_{\text{f}} = 10^3 \cdot \frac{(N_8 \cdot 1) + (N_9 \cdot 2) + (N_{10} \cdot 3) + \dots + (N_x \cdot [x-7])}{N_{\text{ges}}}$$

Bei der Berechnung des Hypertrophiefaktors wird also nach höheren Durchmessern hin analog verfahren. Obere Normwerte für Atrophie- und Hypertrophiefaktoren finden sich bei Dubowitz und Brooke (1973); im M. biceps und M. vastus liegen sie immer unter 500, bei Frauen niedriger als bei Männern.

Rechenbeispiel für H_{2A} in Fall I (siehe auch Histogramm I)

Obere "normale" Klasse 71-80 μm

Zahl der Fasern mit	81-90 μm : 49	• 1 = 49
	91-100 μm : 32	• 2 = 64
	101-110 μm : 8	• 3 = 24
	111-120 μm : 1	• 4 = 4

Summe der Produkte

$$H_{2A} = 10^3 \cdot \frac{141}{158} = \underline{\underline{892}}$$

E) Mittelwerte und Standardabweichungen: Für die direkt mit dem Okularmaßstab ermittelten Durchmesser myopathisch stark veränderter Fasern wurden für jeden Fasertyp Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Ebenso wurde verfahren für die in den Fotos gemessenen und histogrammisch wiedergegebenen Durchmesser. Folgende Formeln wurden verwandt:

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n} \quad s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n d_i)^2}{n}}{n-1}$$

$$s = \sqrt{s^2}$$

(d=Durchmesser, $\bar{d}$ =mittlerer d, s^2 =Varianz, s=Standardabweichung)

Fall I : Patient W.Sch., M. rectus femoris

- Myopathische Veränderungen in der Gesamtbiopsie (nach mikroskopischer Beurteilung; s.Abb.2 und Tab.3):

Von 1667 Fasern waren 170 (10%) stark myopathisch verändert (myF). Dabei handelte es sich um wenige Einzelfasernekrosen und zahlreiche sehr kleine Fasern mit starken Einlagerungen von Neutralfett, Zellkernvergrößerung, grob granuläre Strukturveränderungen des Sarkoplasmas in der NADH-TR-Reaktion sowie um Atrophie mit deutlicher sarkoplasmatischer Basophilie (s.Abb.2). Die Fasern entsprachen oft dem Bild von Angularfasern.

163 Fasern (96%) waren vom Typ2C, 5 (3%) vom Typ2A, 2(1%) vom Typ2B, Typ1-Fasern waren nicht betroffen. Die mit dem Okularmikrometer ermittelten Durchmesser der myF betrugen im Mittel: $\bar{d}_{\text{ges.}} = 41\mu\text{m} \pm 7\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2A} = 48\mu\text{m} \pm 9\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2B} = 50\mu\text{m} \pm 6\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2C} = 41\mu\text{m} \pm 11\mu\text{m}$.

98,8% aller myF zeigten eine deutliche (+++) NADH-TR-Aktivität, je 0,6% mittlere (++) und schwache (+) Anfärbung. Sämtliche 2C-Fasern reagierten stark (+++).

- Auswertung der Übersichtsfotos (s.Abb.2, Abb.3 und Tab.3):

Insgesamt wurden 1667 Fasern ausgezählt (±100%), davon entfielen auf den Fasertyp1 259 (16%), Typ2A 801 (48%), Typ2B 478 (29%) und Typ2C 125 (8%). 4 Fasern (0,2%) ähnelten 2C-Fasern, färbten sich jedoch in der ATPase-Reaktion nach Vorinkubation bei pH 4,6 und 4,3 schwächer an als diese. Binnenkerne waren in 207 (von 1667) Fasern (12,4%) nachweisbar, davon gehörten 11% der Fasern zu Typ1, 39% zu Typ2A, 26% zu Typ2B und 24% zu Typ2C. Innerhalb der Gesamtheit aller Fasern mit zentralen Kernen war Typ2C hochsignifikant häufiger repräsentiert ($p_{2C} < 0,001$), als seinem Anteil an Fasern ohne Binnenkerne entspricht. Typ2A war signifikant unterrepräsentiert ($p_{2A} < 0,01$), bei den anderen Fasertypen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s.Abb.3 und Tab.3).

- Auswertung der Ausschnittfotos (s.Abb.4):

Histogramm I zeigt die Verteilung der Faserdurchmesser für die einzelnen Typen. Für Typ1, 2A, 2B ergeben sich unimodale Verteilungen mit mittleren Faserdurchmessern von $\bar{d}_1 = 75\mu\text{m} \pm 12\mu\text{m}$,

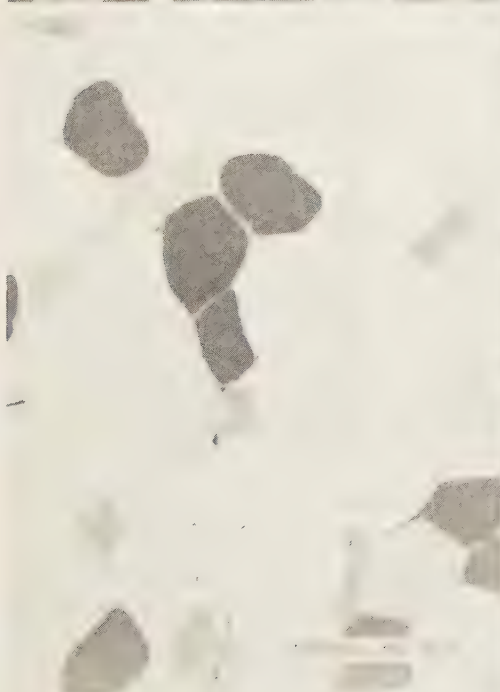
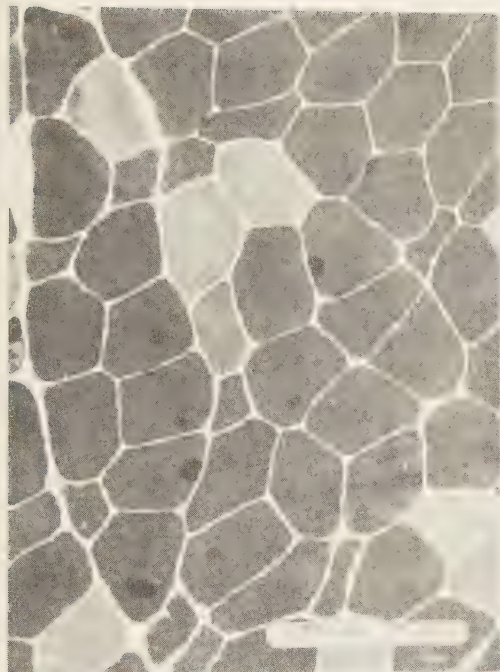


FIG. 2. Histological sections of the liver of a patient with chronic hepatitis. The liver tissue shows a dense, interconnected network of dark, polygonal cells, likely representing a tissue section stained with hematoxylin and eosin (H&E).

	Typ1	Typ2A	Typ2B	Typ2C	Gesamtheit aller Fasern
<u>1) HISTOLOGIE</u>					
Anzahl Fasern	259(15%)	801(48%)	478(29%)	129(8%) [⊗]	1667(100%)
Binnenkerne(Bk)					
-Fasern ohne Bk	236(16%)	720(49%)	424(29%)	80(6%)	1460(100%)
-Fasern mit Bk	23(11%)	81(39%)	54(26%)	49(24%)	207(100%)
-Signifikanz(x ²)	3,53	7,53	0,77	89,13	
-Signifikanz(p)	<0,10	<0,01	<0,50	<0,001	
Nekrosen					11
myF					
-Anzahl	-	5(3%)	2(1%)	163(96%)	170(100%)
-NADH-TR +++	-	3	2	163	168(98,8%)
-NADH-TR ++	-	1	-	-	1(0,6%)
-NADH-TR +	-	1	-	-	1(0,6%)
-d(μm)± s(μm) ^{⊗⊗}	-	48±9	50±6	41±11	41±7
<u>2) HISTOGRAMM</u>					
Anzahl	35(11,5%)	158(52%)	76(25%)	35(11,5%)	304(100%)
Atrophiefaktor	0	6	13	829	
Hypertrophief.	486	892	592	86	
$\bar{d}(\mu\text{m}) \pm s(\mu\text{m})^{\otimes\otimes\otimes}$	75±12	82±12	77±15	43±18	75±21

⊗ dabei 4 Typ2C-ähnliche Fasern, s. Text

⊗⊗ Okularmessung

⊗⊗⊗ Objektmessung

Tab.3: Histologische und histochemische Befunde bei Fall I (W.Sch.)

$\bar{d}_{2A} = 82\mu\text{m} \pm 12\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2B} = 77\mu\text{m} \pm 15\mu\text{m}$ und Maxima bei $d_{M1} = 75\mu\text{m}$, $d_{M2A} = 85\mu\text{m}$, $d_{M2B} = 75\mu\text{m}$. Typ2C zeigt eine bimodale, positiv schiefe Verteilung mit Maxima bei $d_{M2C} = 25\mu\text{m}$ und $d'_{M2C} = 85\mu\text{m}$ und einem mittleren Durchmesser von $\bar{d}_{2C} = 43\mu\text{m} \pm 18\mu\text{m}$. Bei der histogrammischen Darstellung wurde die Zahl aller Fasern eines Typs gleich 100% gesetzt, so daß die Höhe der Kurven nichts aussagt über den prozentualen Anteil des jeweiligen Fasertyps an der gesamten Faserpopulation.

Auch betreffs der Atrophie- und Hypertrophie (s.Tab.3) verhält sich Typ2C anders als Typ1, 2A und 2B: die Fasern vom Typ2C sind mit einem A_{2C} von 829 deutlich atrophisch bei normalem Hypertrophiefaktor ($H_{2C} = 86$). Die anderen Fasertypen zeigen keine Atrophie, hingegen deutlich Hypertrophie ($H_1 = 486$, $H_{2A} = 892$, $H_{2B} = 592$).

Abb.3: Fasertypenverteilung Fall I

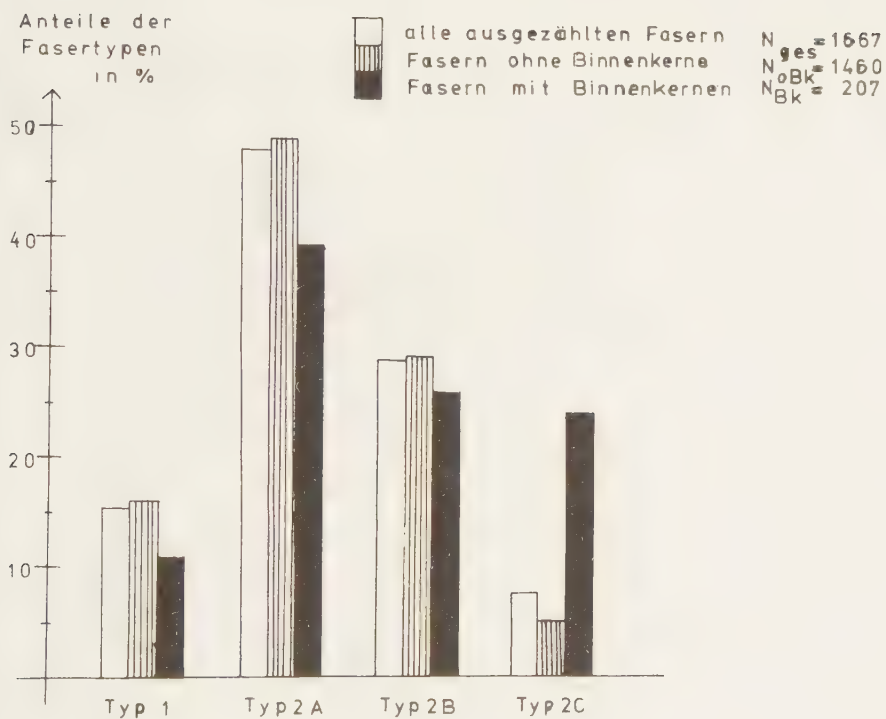


Abb. 4: Histogramm I (Rez.M.)

Patient W.Sch., ♂, 20 J.

M. rectus femoris

Typ1 (N= 35)

Typ2A(N=158)

Typ2B(N= 76)

Typ2C(N= 35)



- Zusammenfassung (s.Tab.7):

Es besteht eine Typ2 (A+B) Dominanz von 77% und ein Typ2 (A+B+C) Dominanz von 85% . Hervorzuheben ist hierbei das Überwiegen von Typ2A (48%), der hohe Anteil von 2C-Fasern (8%) sowie das Vorkommen zahlreicher myopathisch stark veränderter Fasern. Letztere zeigen verringerte mittlere Durchmesser, eine hohe NADH-TR-Aktivität und stellen fast ausschließlich 2C-Fasern dar. Der 2C-Anteil an Fasern mit Binnenkernen ist hochsignifikant vergrößert gegenüber dem Anteil an nicht veränderten Fasern. Typ2C zeigt eine bimodale, **positiv** schiefe Verteilung im Histogramm mit hohem Atrophiefaktor. Dem stehen Normalverteilungen und hohe Hypertrophiefaktoren bei den anderen Fasertypen gegenüber.

Fall II: Patient H.R., M. rectus femoris

- Myopathische Veränderungen in der Gesamtbioptie (nach mikroskopischer Beurteilung; s. Abb. 5 und Tab. 4):

Das Gesamtbild der Biopsie entsprach hinsichtlich Faserverteilung, Fasergröße und Verteilung der myopathischen Veränderungen den fotografierten Ausschnitten. Unter 1120 Fasern fanden sich 66 (=6%) stark myopathisch veränderte Fasern (myF). Insbesondere fanden sich Einzelfasernekrosen und sogenannte rundeckige atrophische Muskelfasern. Faserlängsspaltungen und Ringbinden wurden nur an einigen wenigen Stellen beobachtet und nicht als 'myF' mitgezählt.

Von den 66 myF entfielen 14 (21%) auf Typ1, 8 (12%) auf Typ2A, 6 (9%) auf Typ2B, 30 (46%) auf Typ2C; ferner traten 8 (12%) typologisch nicht identifizierbare Fasern mit völligem Verlust der ATPase-Aktivität auf. Die mit dem Okularmikrometer gemessenen Durchmesser betrugen im Mittel: $\bar{d}_{\text{ges.}} = 47\mu\text{m} \pm 22\mu\text{m}$, $\bar{d}_1 = 68\mu\text{m} \pm 47\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2A} = 40\mu\text{m} \pm 28\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2B} = 54\mu\text{m} \pm 17\mu\text{m}$, $\bar{d}_{2C} = 36\mu\text{m} \pm 14\mu\text{m}$, $\bar{d}$ der typologisch nicht identifizierten Fasern $54\mu\text{m} \pm 8\mu\text{m}$.

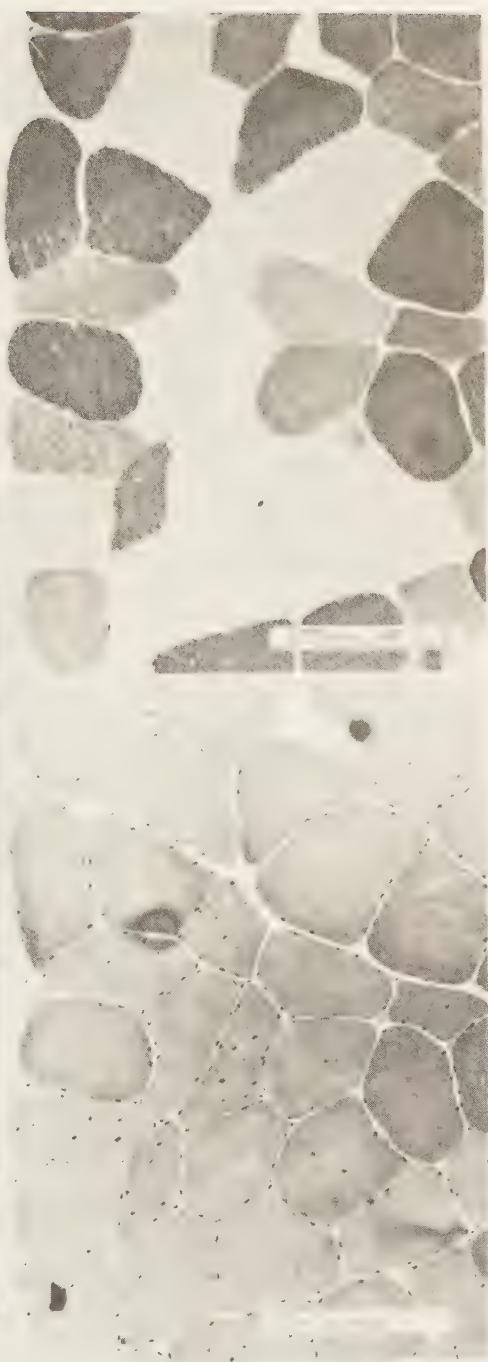
Die NADH-TR-Aktivität entsprach bei den Fasern vom Typ1, 2A und 2C der Norm mit starker bis mittlerer Anfärbbarkeit. Die sonst nur schwach reagierenden Typ2B-Fasern färbten sich jedoch zu zwei Dritteln ebenfalls stark (+++) an.

Eine im Querschnitt getroffene Muskelspindel erwies sich hinsichtlich Zahl und Art der Fasern als normal; die dicken intrafusalen Fasern gehörten zum Typ1, die dünnen zum Typ2A.

- Auswertung der Übersichtsfotos (s. Abb. 5, Abb. 6 und Tab. 4):

Insgesamt wurden 1120 Fasern ausgezählt (=100%), davon entfielen auf den Fasertyp1 418 (37%), Typ2A 288 (26%), Typ2B 365 (33%) und Typ2C 34 (3%). 15 Fasern (1%) ließen sich, wie auch bei den anderen Patienten, nicht eindeutig typologisch zuordnen. Sie ähnelten weitgehend 2C-Fasern, reagierten aber beim pH 4,6 und pH 4,3 vorinkubierten ATPase-Nachweis schwächer.

An myopathischen Veränderungen wurden vermehrt Binnenkerne beobachtet, ferner fünf Einzelfasernekrosen ohne Bevorzugung eines Fasertyps, eine Faserlängsspaltung (Typ1) und eine



	Typ1	Typ2A	Typ2B	Typ2C	ATP-ase Ø	Gesamtheit aller Fasern
1) HISTOLOGIE						
Anzahl Fasern	418(37%)	288(26%)	365(33%)	34(3%)	15	1120(100%)
Binnenkerne(Bk)						
-Fasern ohne Bk	302(37%)	233(29%)	233(29%)	28(3%)	12	814(100%)
-Fasern mit Bk	116(3 %)	49(16%)	132(43%)	6(2%)	3	306(100%)
-Signifikanz(x ²)	0,062	20,74	21,32	1,65		
-Signifikanz(p)	0,90	0,001	0,001	0,20		
Nekrosen	2	1		1	1	5
Splitting	1					1
Kernketten	3	5	3	1		12
myF	14(21%)	8(12%)	6(9%)	30(46%)	8	66(100%)
-Anzahl- ⁺						
-NADH-TR +++	10	5	4	19	3	41(62%)
-NADH-TR ++	2	3	-	11	-	16(24%)
-NADH-TR +	2	-	2	-	-	4(6%)
-NADH-TR Ø	-	-	-	-	5	5(8%)
-d(µm) ± s(µm) [⊕]	68±47	40±28	54±17	36±14	54	47±22
2) HISTOGRAMM						
Anzahl	114(37%)	85(27%)	92(30%)	17(6%)		308(100%)
Atrophiefaktor	9	59	11	176		
Hypertrophief.	1974	1071	1065	1706		
d(µm) ± s(µm) ^{⊕⊕}	92±22	79±23	83±15	83±33		85±22

⊕ Okularmessung

⊕⊕ Objektmessung

Tab.4: Histologische und histochemische Befunde
bei Fall II (H.B.)

Ringbinde um eine Typ2B-Faser. Binnenkerne traten in 306 (27%) der 1120 Fasern auf, davon entfielen auf Typ1 38%, Typ2A 16%, Typ2B 43%, Typ2C 3%. Innerhalb der Fasern mit Binnenkernen war Typ2B hochsignifikant häufiger repräsentiert ($p_{2B} < 0,001$), als seinem Anteil an Fasern ohne Binnenkerne entspricht, Typ2A dagegen hochsignifikant unterrepräsentiert ($p_{2A} < 0,001$). Bei Typ1 und Typ2C ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s.

Tab.4).

- Auswertung der Ausschnittfotos (s.Abb.7):

Das Histogramm II zeigt nicht ganz normalverteilte Durchmesserhäufigkeiten bei den verschiedenen Fasertypen an. Während die

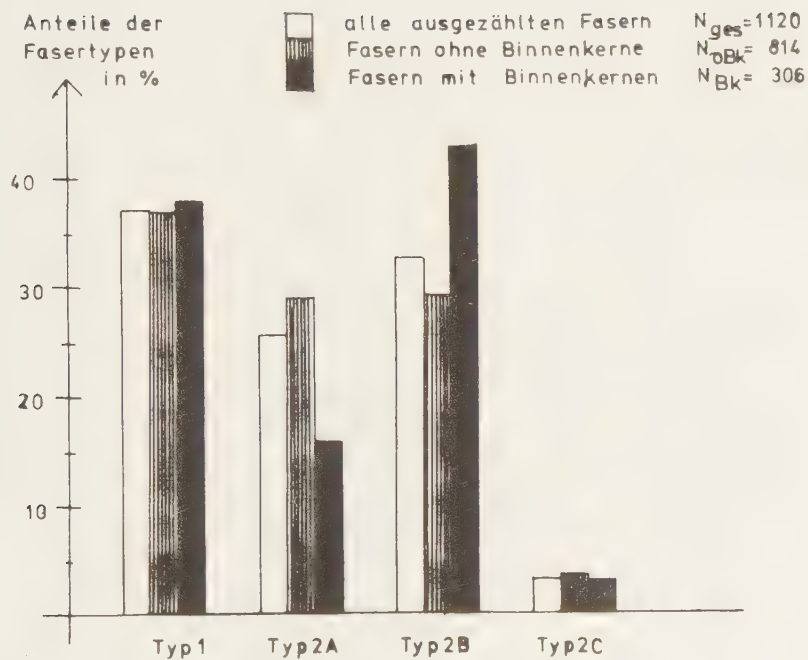


Abb.6: Fasertypenverteilung Fall II

Abb. 7: Histogramm II (Rez.M.)

Patient H.B., ♂, 25 J.

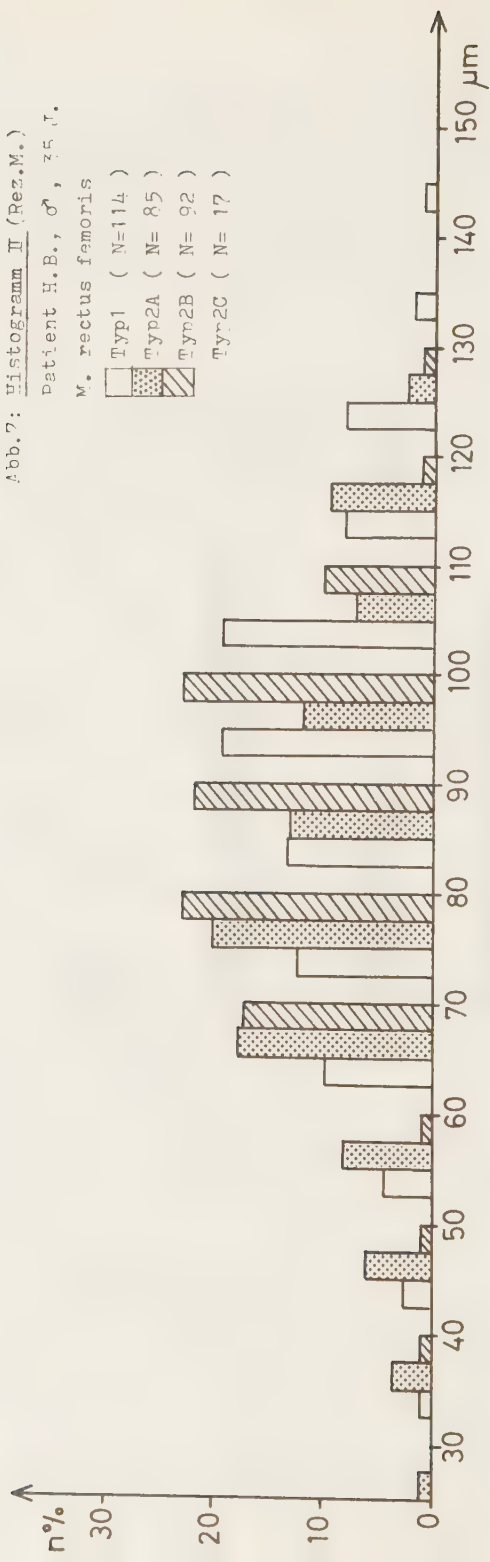
M. rectus femoris

Typ1 (N=114)

Typ2A (N=85)

Typ2B (N=92)

Typ2C (N=17)



Verteilung der 2B-Fasern weitgehend symmetrisch erscheint mit Maxima bei $75\mu\text{m}$ bis $95\mu\text{m}$ und $\bar{d}_{2B} = 82\mu\text{m} \pm 15\mu\text{m}$, zeigt die Kurve für Typ1-Fasern ihr Maximum rechtsverschoben bei $95\mu\text{m}$ bis $105\mu\text{m}$, einen mittleren Durchmesser $\bar{d}_1 = 92\mu\text{m} \pm 22\mu\text{m}$ und ausgeprägte negative Schiefe. Auch die Kurve für Typ2A entspricht nicht ganz einer Normalverteilung: der Modalwert liegt bei $75\mu\text{m}$ mit einem angedeuteten zweiten kleinen Maximum bei $115\mu\text{m}$ und $\bar{d}_{2A} = 79\mu\text{m} \pm 23\mu\text{m}$. Die Kurve für 2C-Fasern läßt aufgrund des kleinen Kollektivs ($N=17$) keine verlässliche Aussage zu, der mittlere Durchmesser betrug $\bar{d}_{2C} = 83\mu\text{m} \pm 33\mu\text{m}$.

Die Atrophiefaktoren lagen für alle Fasertypen im Normbereich, alle Hypertrophiefaktoren dagegen oberhalb der Norm: $A_1=9$, $A_{2A}=59$, $A_{2B}=11$, $A_{2C}=176$ / $H_1=1974$, $H_{2A}=1071$, $H_{2B}=1065$, $H_{2C}=1706$. Die schon beim flüchtigen Betrachten auffallende Hypertrophie von Fasern aller Typen konnte hierdurch objektiviert und quantitativ ausgedrückt werden.

- Zusammenfassung (s.Tab.7):

Die Fasertypenverteilung erschien normal, dies entsprach etwa 1:1:1 (Typ1:2A:2B) (Dubowitz und Brooke 1973). Insbesondere stellten die 2B-Fasern etwa ein Drittel aller Fasern. An myopathischen Veränderungen fanden sich wenige Einzelfasernekrosen mit Verlust der enzymatischen Aktivität und zentrale Kerne in 27,3% aller Fasern. Anteilsmäßig war Typ2B bei Fasern mit Binnenkernen hochsignifikant überrepräsentiert ($p<0,001$), Typ2A unterrepräsentiert ($p<0,001$). Das Histogramm ergab -zum Teil schiefe- unimodale Verteilungen mit stark erhöhten Hypertrophiefaktoren für alle Fasertypen.

Fall III : Patientin E.T., M. biceps brachii

- Myopathische Veränderungen in der Gesamtbioptie (nach mikroskopischer Beurteilung; s. Abb. 8 und Tab. 5):

Das Gesamtbild der Biopsie entspricht hinsichtlich Fasertypenverteilung, Fasergröße und myopathischen Veränderungen den fotografierten Ausschnitten. Es wurden keine stark myopathisch veränderten Fasern gefunden. Auffällig war lediglich ein gehäuftes Auftreten von Faserlängsteilungen, wobei jedoch kein Fasertyp bevorzugt erschien. Ferner fielen kleine, vereinzelte, überall im Präparat verteilte Fasern auf, meist vom Typ 2A; das NADH-TR-Verhalten war normal. Eine im Querschnitt getroffene Muskelspindel zeigte keine Anomalien.

	Typ1	Typ2A	Typ2B	Typ2C	Gesamtheit aller Fasern
<u>1) HISTOLOGIE</u>					
Anzahl Fasern	1028 (68%)	395 (26%)	82 (5%)	8 (1%)	1513 (100%)
Binnenkerne (Bk)					
- Fasern ohne Bk	954 (68%)	359 (26%)	79 (6%)	6 (0,4%)	1398 (100%)
- Fasern mit Bk	74 (64%)	36 (31%)	3 (3%)	2 (2%)	115 (100%)
- Signifikanz (χ^2)	0,74	1,74	1,92	7,50	
- Signifikanz (p)	0,50	0,25	0,50	0,01	
Nekrosen	-	-	-	-	-
Splitting	+	+	+	+	+
Kernketten	-	-	-	-	-
myF	-	-	-	-	-

2) HISTOGRAMM

Anzahl Fasern	213 (65,5%)	90 (28%)	15 (5%)	2 (0,5%)	320 (100%)
Atrophiefaktor	28	600	200	(500)	
Hypertrophief.	315	156	0	0	
$\bar{d}(\mu\text{m}) \pm s(\mu\text{m})^{\oplus}$	59 $\pm$ 19	41 $\pm$ 21	42 $\pm$ 12	30 $\pm$ 7	53 $\pm$ 19

$\oplus$ Objektmessung

Tab. 5: Histologische und histochemische Befunde bei Fall III (E.T.)

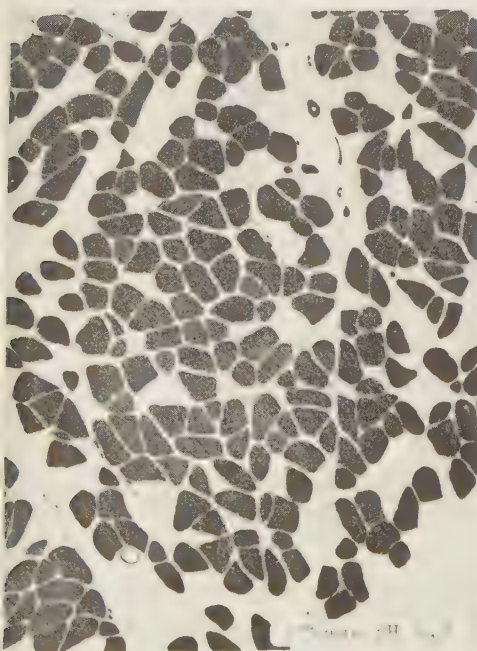
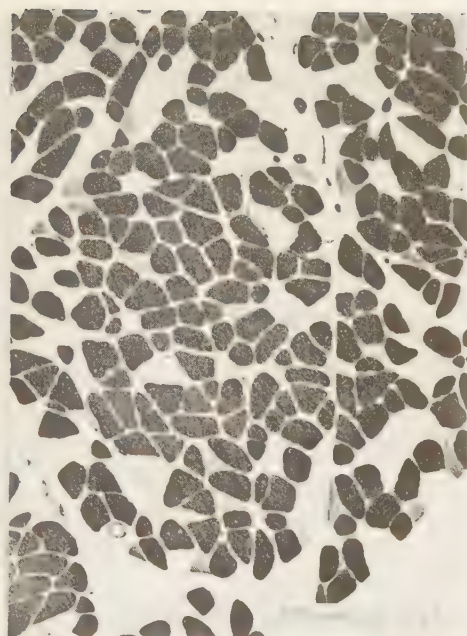
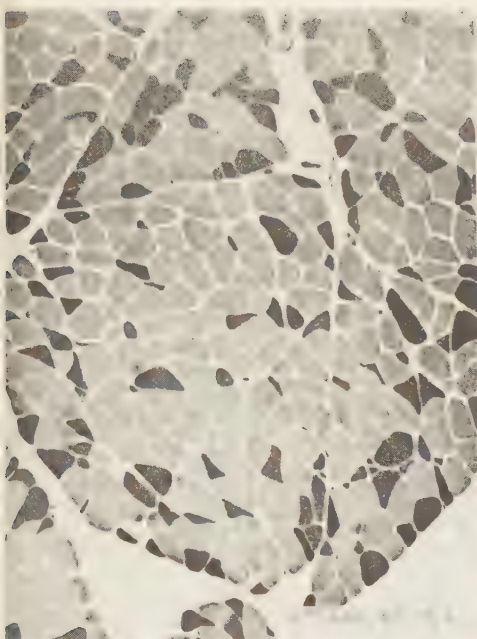


Fig. 1. Histological sections of the tumor. (a) Hematoxylin and eosin stain. (b) Hematoxylin and eosin stain. (c) Hematoxylin and eosin stain. (d) Hematoxylin and eosin stain.

- Auswertung der Übersichtsfotos (s. Abb. 8, Abb. 9 und Tab. 5):

Insgesamt wurden 1513 Fasern ausgezählt ($\Delta 100\%$), davon entfielen auf den Fasertyp 1 1028 (68%), Typ 2A 395 (26%), Typ 2B 82 (5,5%) und Typ 2C 5 (0,3%). 3 Fasern (0,2%) waren ähnlich Typ 2C, jedoch typologisch nicht zweifelsfrei zuzuordnen. Myopathische Veränderungen waren diskret und zeigten sich in vermehrten Binnenkernen und gehäuft Faserlängsspaltungen. Nekrosen oder basophile Umwandlung des Sarkoplasmas kamen nicht zur Beobachtung, ebensowenig Zellkernveränderungen. Faserlängsspaltungen kamen bei allen Fasern entsprechend ihrer prozentualen Gesamtverteilung vor, ebenso die Binnenkerne, die bei 115 (7,6%) von 1513 Fasern auftraten. Auf Typ 1 entfielen 64%, auf Typ 2A 31%, auf Typ 2B 3% und auf Typ 2C 2% aller Fasern mit zentralen Kernen. Diese Fasertypenverteilung unterscheidet sich nicht signifikant von der Fasertypenverteilung innerhalb der Fasern ohne Binnenkerne (s. Tab. 5).

- Auswertung der Ausschnittfotos (s. Abb. 10):

Das Histogramm III zeigt für alle Fasertypen annähernd Normalverteilungen. Die Typ 1-Fasern sind deutlich überrepräsentiert und weisen mit einem Maximum bei $65\mu\text{m}$ und einem mittleren Durchmesser von $\bar{d}_1 = 59\mu\text{m} \pm 19\mu\text{m}$ einen fast $20\mu\text{m}$ größeren Durchmesser auf als die anderen Fasern.

Die Typ 2A-Fasern weisen einen modalen Wert von $45\mu\text{m}$ auf und einen mittleren Durchmesser von $\bar{d}_{2A} = 41\mu\text{m} \pm 21\mu\text{m}$. Die Kurve zeigt eine ganz leichte positive Schiefe. Auffällig ist das Ansteigen schon im Bereich der kleinen ("atrophischen") Fasern von $10\mu\text{m}$ - $30\mu\text{m}$ Durchmesser.

Die Typ 2B-Fasern mit dem Maximum bei $45\mu\text{m}$ und $\bar{d}_{2B} = 42\mu\text{m} \pm 12\mu\text{m}$ sind annähernd normal verteilt jedoch deutlich unterrepräsentiert. Der Anstieg im Bereich der sehr kleinen Durchmesser erfolgt im Gegensatz zu den 2A-Fasern flach.

Für 2C-Fasern wurde aufgrund der geringen Faserzahl ($N=2$) keine Kurve erstellt; die Durchmesser betrugen $25\mu\text{m}$ und $35\mu\text{m}$.

Die hohe Zahl kleiner 2A-Fasern äußerte sich in einem pathologischen Atrophiefaktor A_{2A} von 600 ($N < 150$), während alle

Anteile der
Fasertypen
in %

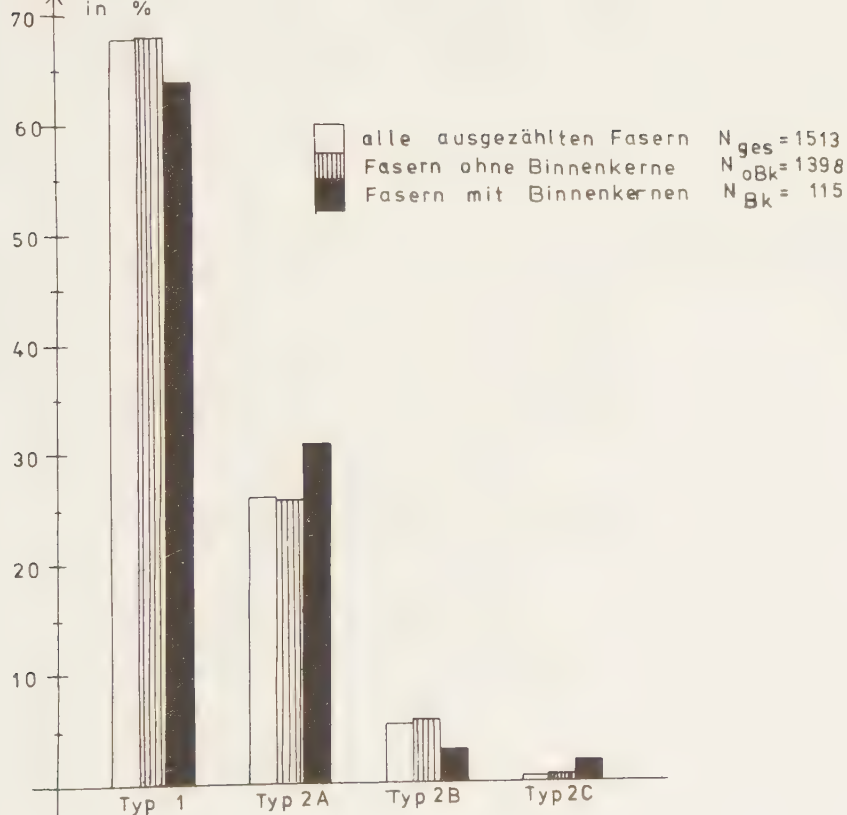
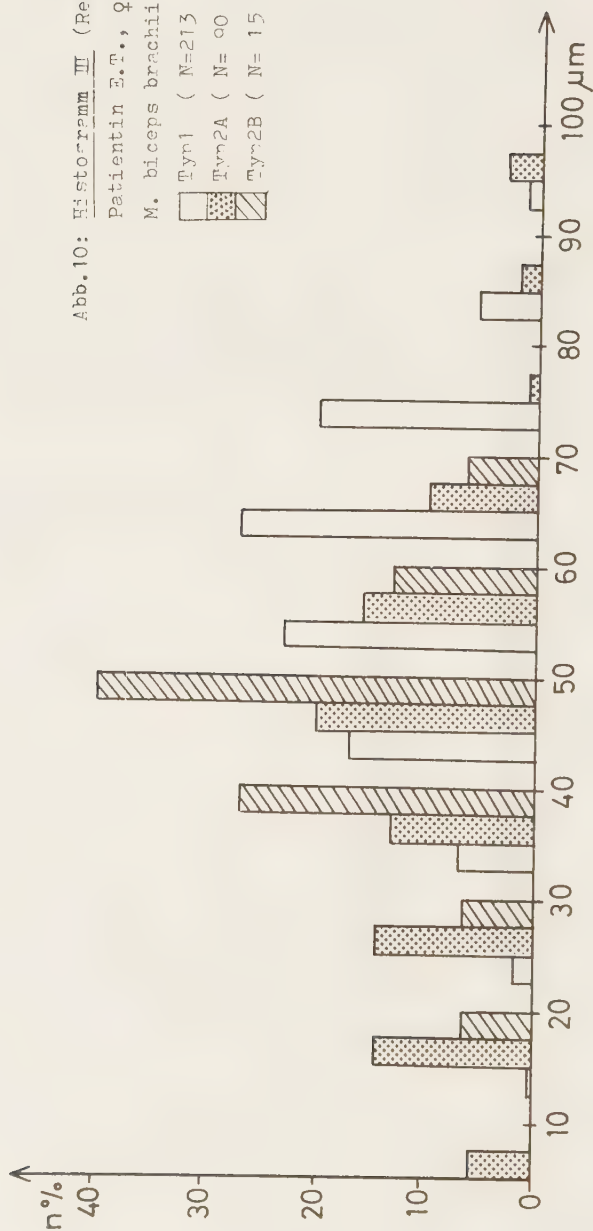


Abb.9: Fasertypenverteilung Fall III

Abb.10: Histogramm III (Rez.M.)
Patientin E.T., ♀, 57J.

M. biceps brachii

$\square$ T_{syn}1 (N=213)
 $\square$ T_{syn}2A (N= 80)
 $\square$ T_{syn}2B (N= 15)



anderen Atrophie- und Hypertrophiefaktoren im Normbereich
lagen: $A_1=24$, $A_{2B}=200$ / $H_1=315$, $H_{2A}=156$, $H_{2B}=0$.

- Zusammenfassung (s.Tab.7):

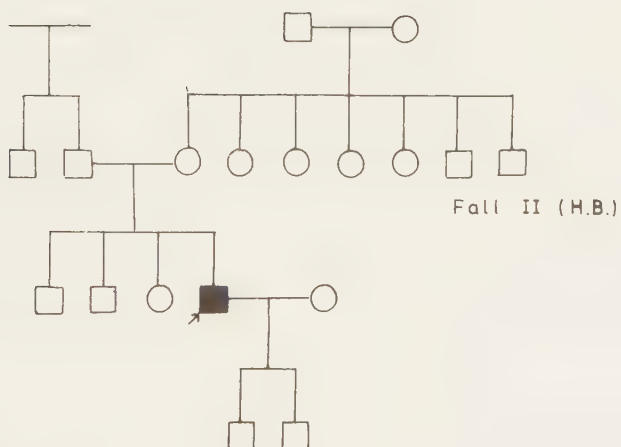
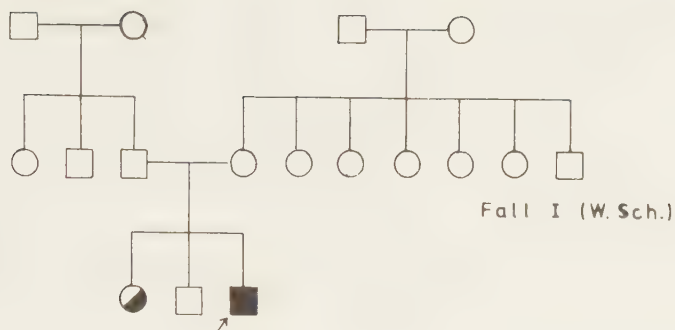
Im Verteilungsmuster findet sich eine Überrepräsentation von Typ1 (68%) und eine Unterrepräsentation von Typ2B (5,4%). Die hohe Zahl sehr kleiner 2A-Fasern mit normalem NADH-TR-Verhalten erklärt deren hohen Atrophiefaktor $A_{2A}=600$. Stark myopathisch veränderte Fasern finden sich nicht, lediglich vermehrt Faserlängsspaltungen und Binnenkerne in 7,6% aller Fasern ohne signifikante Bevorzugung eines Fasertyps.

Genetische und klinische Einordnung unserer Fälle

Im Fall I (W.Sch.) mit Rezessiver generalisierter Myotonie (RezM) ist nur bei einer Schwester Myotonie elektromyographisch nachgewiesen, ein Bruder und die Eltern sind klinisch und elektromyographisch gesund, in der weiteren Verwandtschaft kommt nach Angaben des Patienten keine Myotonie vor. Auch klinisch handelt es sich nach den Kriterien von Becker (1977) eher um einen Fall von RezM, da die Behinderung relativ stark ausgeprägt ist (vor allem erhebliche Startschwierigkeiten). Die Krankheit wurde mit Schuleintritt bemerkt und betrifft Beine, Hände, Kau- und Augenmuskeln; Perkussionsmyotonie läßt sich an Ober- und Unterschenkel, Oberarm und Zunge deutlich auslösen. Ausgeprägte Hypertrophien oder Atrophien, wie sie vorwiegend bei RezM gefunden werden, fehlen allerdings. Die vom Patienten angegebene Kälteabhängigkeit und das positive "warm-up-Phänomen" kommen sowohl bei dominant als auch bei rezessiv vererbter Myotonie vor.

Fall II ist als sporadisch anzusehen, wobei die anamnestische Unzuverlässigkeit durch starke Dissimulationstendenzen des Patienten kritisch einzubeziehen ist; aus diesem Grund wurde auch die poliklinische und elektromyographische Untersuchung einer Schwester des Patienten abgelehnt. Die Annahme eines rezessiven Erbganges wird hier klinisch gestützt durch ausge dehnte, Oberschenkelbetonte Muskelhypertrophien an Armen und Beinen. Perkussionsmyotonie wurde lediglich am Unterarm nachgewiesen. Subjektiv gab der Patient allerdings keine Behinderung an. Aufgrund der gleichzeitig bestehenden Kardiomyopathie mußte auch an eine Dystrophische Myotonie mit Herzmuskelbeteiligung gedacht werden, die jedoch aufgrund des Gesamtbildes klar auszuschließen ist.

Im Fall III fand sich in der Generation der Ur-Urgroßeltern eine Vetterneheirat, was bei sonst negativer Myotonieanamnese in der Familie die Rezessivität auch diese Falles belegt. Dem widerspricht auch nicht die Annahme, die beiden Brüder der Patientin -die beide schwimmen konnten- seien durch myotone



- an Myotonie erkrankt
- ◐ Myotonie im EMG
- ↗ eigene Fälle I,II,III
- ◑ beim Schwimmen ertrunken

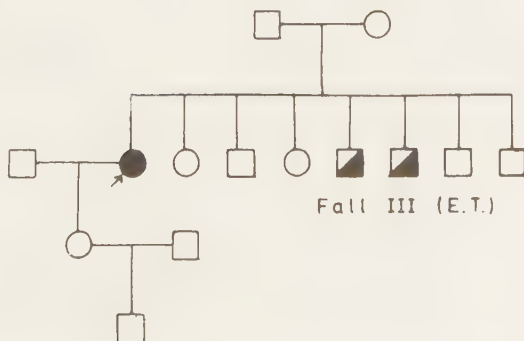


Abb. 11:
Stammbäume

Kältestarre ertrunken. Aber auch ohne diese Annahme sprechen die Angaben der Patientin selbst für das Vorliegen der von Becker (1977) abgegrenzten generalisiert-rezessiven Myotonie mit Kältestarre. Diese Form wurde bisher ausschließlich im saarpfälzischen Raum beobachtet. Sie erscheint mit unserem Falle zum ersten Male im Allgäu. Familiäre Beziehungen zu den saar-pfälzischen Fällen bestehen anamnestisch nicht. Der familienanamnestische Hinweis auf eine RezM wird klinisch bestätigt durch die hochgradige subjektive Beeinträchtigung der Patientin, die Erstmanifestation beim Schuleintritt und die generalisierte Beteiligung von Beinen, Armen, Händen und Gesichtsmuskulatur an der aktiven myotonen Reaktion. Auch der Verlauf der Krankheit und die leichte Hypertrophie der Beinmuskeln stützen diese Annahme. Die differentialdiagnostische Möglichkeit einer Paramyotonia congenita -aufgrund der ausgeprägten Kältesymptomatik und der Gesichtsbeteiligung- ist auszuschließen, da kein dominanter Erbgang vorliegt, die Myotonie auch in Wärme auftritt, keine Kälteparalysen folgen und vor allem ein deutlicher positiver Übungseffekt besteht. Hingewiesen sei noch auf die Zunahme der Myotonie während einer Schilddrüsenentzündung und auf die verzögerte Pupillenreaktion (bei normalen Eigenreflexen, siehe auch Adie-Syndrom und Myotonie bei Becker (1977)), die als myoton verzögerte Reaktion des M.sphincter pupillae zu deuten ist.

Problematik von Größenmessungen an der Muskulatur

Die histologische Struktur von Skelettmuskelfasern des Menschen wurde seit dem 19. Jahrhundert systematisch untersucht, damals an formalinfixiertem und paraffineingebettetem Material, zum Teil von Autopsien (Schwalbe und Mayeda 1890, Halban 1894, Wohlfahrt 1937, Feinstein et al. 1955, Greenfield et al. 1957). Durch die Fixierung treten Schrumpfungen und Formveränderungen der Muskelfasern auf, die sich bei der heute üblichen Tieffrierfixierung vermeiden lassen. Die Myofibrillen befinden sich hierbei im Zustand der Überkontraktion.

Neuere Faserquerschnittsmessungen an frierfixiertem Material wurden mitgeteilt von Dubowitz und Pearse (1960a,b; 1961), für Muskeln von Kindern und Feten von Fenichel (1963) und von

Fenichel und Engel (1963). Edström und Nyström (1969) fanden, daß in ein und demselben Muskel weiße Fasern immer größer sind als rote Fasern (Ausnahme: M.vastus lateralis). Die durchschnittlichen Flächen der Faserquerschnitte betrugen für weiße Fasern $4000-12000 \mu m^2$ beim Mann und $3300-5800 \mu m^2$ bei der Frau, für rote Fasern $3300-6000 \mu m^2$ bzw. $2700-4700 \mu m^2$. Anhand eines großen Materials haben Brooke und Engel (1969a-d) Tabellen aufgestellt für die Durchmesserwerte normaler und pathologisch veränderter Muskelfasern unter Berücksichtigung des Fasertyps. Sie fanden bei Männern Typ2-Fasern größer als Typ1-Fasern (M.biceps $73 \mu m$ gegenüber $64 \mu m$, M.vastus lat. $65 \mu m$ gegenüber $60 \mu m$), bei Frauen dagegen Typ2 kleiner als Typ1 (M.biceps $47 \mu m$ gegenüber $57 \mu m$, M.vastus lat. $50 \mu m$ gegenüber $59 \mu m$), was für unseren Fall II nicht zutrifft. Als atrophisch definierten sie alle Fasern, die beim Mann weniger als $40 \mu m$, bei der Frau weniger als $30 \mu m$ messen. Der Durchmesser der Typ1-Fasern erschien in allen Biopsien relativ konstant, während Typ2 größere Durchmesservarianz zeigte. Die anderen genannten Autoren benutzten zum Teil anders definierte Meßmethoden. Wie oben näher ausgeführt, entschieden wir uns aufgrund der einfachen und raschen Handhabung, verbunden mit zureichender Genauigkeit für die von Brooke und Engel (1969a) angegebene Methode der Durchmesserbestimmung.

Problematik der Fasertypenklassifizierung

Die Literatur über Muskelfasertypen, ihre Klassifizierung und Bedeutung kann hier nicht vollständig referiert werden. An älteren Arbeiten seien die von Ranvier (1873, 1874, 1880) und von Knoll (1891) erwähnt, der zwischen "protoplasmaarm" und "protoplasmareich" unterscheidet, weiter diejenigen von Grützner (1884), Bell (1911), Bullard (1912), Denny-Brown (1929) und Krüger (1929), der die Unterscheidung nach "Felderstruktur" und "Fibrillenstruktur" vorschlägt.

Mit dem Aufkommen histochemisch-enzymatischer Methoden wurden völlig neuartige Unterscheidungs- und Beurteilungskriterien gewonnen. Padykula (1952) untersuchte als Erste den Succinat-Dehydrogenase-Gehalt der Rattenmuskulatur, Wachstein und Meisel (1955) fanden unterschiedliche Aktivität in verschiede-

nen Muskeln. Weitere Untersuchungen an Tiermuskeln folgten von Nachmias und Padykula (1958) und Ogata (1958). Untersuchungen an Muskeln des Menschen veröffentlichten zuerst Wachstein und Meisel (1955), Beckett und Bourne (1958), Dubowitz und Pearse (1960a,b). Diese Autoren schlugen zwei Fasertypen vor: Typ1 mit hoher oxidativer und geringer glykolytischer Aktivität für mehr tonische Aufgaben, Typ2 mit umgekehrtem Verhältnis der Aktivitäten für schnelle, phasische Funktionen. Engel (1962a) differenzierte aufgrund der myofibrillären ATPase-Reaktion nach Padykula und Herman (1955) in Typ1 mit geringer und Typ2 mit hoher ATPase-Aktivität; diese Unterscheidung ist eindeutig und klar, außerdem bleibt das ATPase-Muster selbst unter pathologischen Bedingungen noch lange erhalten (Karpati und Engel 1968). Die einzige Ausnahme von dieser klaren Abgrenzbarkeit zweier Fasertypen bilden Fasern im menschlichen Massetermuskel bei mandibulärer Prognathie, die in der myofibrillären Routine-ATPase (pH 9,4 vorinkubiert) intermediär reagierten (Ringquist 1973). Im Rahmen des (vereinfachten) Zweifasersystems aufgrund der myofibrillären ATPase-Reaktion beobachteten Brooke und Engel (1969a), daß bei Männern der relative Anteil an Typ2 höher ist als bei Frauen (Verhältnis Typ1/Typ2 beim Mann 0,6/1, bei der Frau 0,9/1). Als Hypothese für die nicht nur zahlreicheren sondern auch größeren (s.o.) Typ2-Fasern schlugen Brooke und Engel (1969a) verschiedene physiologische Funktionen der beiden Fasertypen vor: das eine System sei für die tonische Aufrechterhaltung der Körperhaltung gegenüber der Schwerkraft verantwortlich, hätte somit bei Mann und Frau etwa gleiche Anforderungen zu erfüllen, was dem relativ konstanten Kaliber der Typ1-Fasern entspräche. Das andere System sei zuständig für bestimmte Kraftanstrengungen, wofür die beim Mann größeren und zahlreicheren Typ2-Fasern sprächen. Diese Hypothese wird gestützt durch umfangreiche neuere Untersuchungen über die Fasertypenverteilung in 36 normalen menschlichen Muskeln (Johnson et al. 1973). Das Klassifikationssystem aufgrund der ATPase-Reaktion wurde durch pH-Veränderungen bei der Vorinkubation weiter modifiziert von Drews und Engel (1966), die allerdings primär einen EDTA-Effekt vermuteten, und besonders durch Brooke und Kaiser (1969, 1970) systematisiert, ferner durch Guth und Samaha (1970), Samaha, Guth und Albers (1970)

sowie Yellin und Guth (1970). Die von Brooke und Kaiser (1970) angegebene Methode ermöglicht die weitere Unterteilung in die Subtypen 2A, 2B und 2C. Askanas und Engel (1975) unterscheiden neuerdings mittels unspezifischer Esterase-, Neutralfett- und menadionabhängiger α -Glycerophosphat-Dehydrogenase(m-GDH)-Reaktion die Subtypen 1A und 1B: Typ1A zeigt stärkere Reaktion als Typ1B bei Ölrot und unspezifischer Esterase (auch bei Nachweis der meisten oxidativen Enzyme), schwächere Aktivität als Typ1B in der m-GDH- (sowie PAS- und Phosphorylase-) Reaktion. Die Bedeutung dieser Unterscheidung ist offen. Jennekens et al. (1974) hatten bereits intermediäre Subtypen des ATPase-Typ1 erwähnt, die sich im aeroben Metabolismus unterschieden. Auch bei unseren Myotoniepatienten beobachteten wir einige wenige Fasern, die zwar eindeutig zum Typ1 gehörten, jedoch in den oxidativen und glykolytischen Enzymreaktionen unterschiedlich stark reagierten. Dieser Aspekt bleibt noch eigens zu untersuchen.

Viele Autoren kritisieren die zu starke Vereinfachung durch ein Zwei-Faser-System, zumal die Fasertypologie im Tierexperiment sich von derjenigen beim Menschen stark unterscheidet. Stein und Padykula (1962), Padykula und Gauthier (1967), Yellin und Guth (1970) und Schmalbruch und Kamieniecka (1974) zogen eine Aufteilung in drei Fasertypen vor, wobei Guth und Yellin (1971) die dynamische Natur der Enzymmuster betonen; eine zu strikte Schematisierung halten sie für falsch, da dies die Veränderbarkeit des "Fasertyps" unter physiologischen Bedingungen (z.B. Übung mit reaktiver Änderung der Enzymaktivität) nicht genügend berücksichtige. Änderungen des Fasertyps unter nicht-pathologischen Bedingungen hatten schon Edgerton et al. (1969) mittels eines Schwimmprogramms an der Ratte bewirkt. Romanul (1964) unterschied sogar acht verschiedene Fasertypen, was für theoretisch-wissenschaftliche Fragestellungen zwar wertvoll, für die Routine jedoch nicht praktikabel ist. Wir schließen uns daher der Meinung von Engel (1962a) an, der die pragmatischen Gründe, Vor- und Nachteile der Klassifikation aufgrund des ATPase-Verhaltens kürzlich noch einmal zusammengefaßt hat (Engel 1974). Besonders gewichtig erscheint das Argument der klaren, objektiven Unterscheidbarkeit ohne

fließende Übergänge mittels der ATPase-Reaktion, die bei allen anderen Enzymreaktionen nicht gewährleistet ist. Als Lokalisation der myofibrillären ATPase-Reaktion nach Padykula und Herman (1955) wird allgemein das Myosin angesehen, wobei jedoch die intermyofibrillären Strukturen mitreagieren, sich herauslösen und im Präparat niederschlagen. Nach Brooke und Kaiser (1969) kann dies durch Herauslösen der intermyofibrillären Strukturen mittels Ca^{++} -Vorinkubation vermieden werden. Von Meijer (1970) wurde eine Methode beschrieben, die sich streng auf das Myosin ohne Beteiligung intermyofibrillärer Strukturen beschränken soll. Brooke und Kaiser (1974) weisen aber hin auf die zahlreichen Fehlermöglichkeiten bei der kritiklosen Zuordnung enzymatischer Reaktionen zu dabei beteiligten morphologischen Strukturen. Gleichzeitig betonen sie die große Bedeutung der Histochemie für die typologische Bestimmung von Muskelfasern und für die routinemäßige Untersuchung von Muskelerkrankungen.

Histologisch - histochemische Veränderungen bei nicht-dystrophischer Myotonie

Schon beim ersten bekanntgewordenen Fall congenitaler Myotonie ließ Thomsen (1876) histologische Untersuchungen durch den Pathologen Ponfick durchführen; Dieser "fand aber ausser einer etwas breiteren Faserung der 'quergestreiften Fibrillen' nichts Abnormes....Die dem M.biceps der linken Seite entnommenen Partikeln zeigten zu unserem Erstaunen ein durchaus normales Verhalten, grosse breite Primitivbündel, ganz deutliche und regelmäßige Querstreifen, zarte und gleichmäßige Beschaffenheit der contractilen Substanz. Es wird sonach von der anatomischen Seite her -wenigstens für Jetzt- ein Licht auf die merkwürdige Erscheinungsreihe der Krankheit nicht geworfen." (Thomsen 1876, S.715)

Trotz der klinisch oft ausgeprägten Symptomatik wurden bis in unsere Zeit nur geringe oder unspezifische feinstrukturelle Veränderungen gefunden. So konnten Samaha et al.(1967) in zwei Biopsien aus dem M.vastus lateralis weder licht- noch elektronenmikroskopische Veränderungen bei der MC nachweisen. Dennoch gibt es zumindest einige unspezifische histopathologische Veränderungen bei der nicht-dystrophischen Myotonie, die von mehreren Autoren übereinstimmend beschrieben wurden und sich zum Teil mit unseren Beobachtungen decken:

Zentralwärts gewanderte Kerne werden in fast allen Veröffentlichungen zur Histopathologie der Myotonia congenita erwähnt (Erb 1886, Wohlfahrt 1951, Norris 1962, Adams und Rebeiz 1966, Hofmann et al.1966, Engel und Brooke 1966, Garcin et al.1967, Schröder und Becker 1972, Penders und Delwaide 1972, Castaigne et al.1973, Dubowitz und Brooke 1973, Engel und Borenstein 1974, Pépin et al.1975, Crews et al.1976).

Auch wir fanden bei allen drei Patienten vermehrt Binnenkerne (in 12,4%, 27,3% und 7,6% aller Fasern). Diese minimale myopathische Veränderung ist unspezifisch. Wir untersuchten außerdem die Fasertypenanteile an den Fasern mit Binnenkernen, um eine eventuelle Bevorzugung eines Fasertyps erfassen zu können. Hierbei erwiesen sich Typ2C in Fall I (M.rectus fem.) und

Typ2B in Fall II (M.rectus fem.) als hochsignifikant überrepräsentiert; in beiden Fällen war Fasertyp2A dagegen betreffs Binnenkernen signifikant unterrepräsentiert. Ob Typ2-Fasern eine besondere Rolle spielen im Prozeß der Zentralverlagerung von Sarkolemmkernen bei der Myotonie, kann anhand von nur zwei Beispielen nicht verallgemeinert werden.

Bestimmt man bei Patienten mit nicht-dystrophischer Myotonie die Querdurchmesser der Muskelfasern, so lassen sich unterschiedliche Phänomene beobachten: in den meisten Fällen wird Hypertrophie einiger oder vieler Muskelfasern beschrieben, in mehr allgemeiner Form von Thomsen (1876), Erb (1886), Hofmann et al.1966, Garcin et al.1967 sowie Penders und Delwaide 1972. Wohlfahrt (1951) fand bei 2 von 5 Fällen hypertrophische Fasern, die zum Teil 120-160 μ m maßen, auch Adams und Rebeiz (1966) sowie Engel und Brooke (1966) beobachteten zahlreiche Fasern mit mehr als 100 μ m Durchmesser. Bei der MC ermittelten Schröder und Becker (1972) nur in einem von 6 Fällen maximale Durchmesser über 100 μ m, aber in 3 von 4 Fällen mit RezM (bei der die Hypertrophie einzelner Fasern nicht nur häufiger sondern auch ausgeprägter zu sein scheint). Sowohl Fasertyp1 als auch Typ2 können von der Hypertrophie betroffen sein: Engel und Brooke (1966) fanden sowohl isolierte Hypertrophie von Typ1 und Typ2 als auch kombinierte Hypertrophie beider Fasertypen und veröffentlichten Atrophie- und Hypertrophiefaktoren in einer späteren histographischen Analyse (Brooke und Engel 1969c). Pépin et al.(1975) beschrieben Hypertrophie von Typ1-Fasern bei gleichzeitiger Atrophie von Typ2.

Unsere Untersuchung bestätigt die Befunde von Engel und Brooke (1966), da wir bei beiden männlichen Patienten im M.rectus femoris ausgeprägte Hypertrophie von Typ1,2A und 2B fanden. Im weiblichen M.biceps (Fall III) lag dagegen nur eine leichte Hypertrophie von Typ1 vor, bei allgemein nur diskreten morphologischen Veränderungen. Bei den differenten Exzisionsorten sind hieraus keine allgemeinen Schlüsse auf Verteilung, Ausmaß und Geschlechtsabhängigkeit der Hypertrophie bei MC zu ziehen. Zusammenfassend ist die seit gut 100 Jahren bekannte Hypertrophie einzelner Muskelfasern bei nicht-dystrophischer Myotonie

ein häufiges, wenn auch nicht obligates Phänomen. Dem entspricht der durchaus variable Grad der Ausprägung von Muskelhypertrophien im klinischen Bild (Becker 1977).

Neben der Hypertrophie fanden einige Autoren eine erhöhte Varianz der Muskelfaserdurchmesser (Wohlfahrt 1951, Adams und Rebeiz 1966, Hofmann et al. 1966). Die Zahlenwerte für mittlere Durchmesser reichen von $30 \pm 11 \mu\text{m}$ (Hofmann et al. 1966) über $75 \mu\text{m}$ (Garcin et al. 1967) bis $70\text{--}100 \mu\text{m}$ (Wohlfahrt 1951). Nach Schröder und Becker (1972) lagen die Häufigkeitsgipfel der Faserdurchmesser bei der RezM höher als bei der MC, wobei die Geschlechtsunterschiede berücksichtigt werden musten; Typ2 war durchschnittlich $10 \mu\text{m}$ größer als Typ1. Systematische Größenanalysen normaler und myopathischer Muskelfasern liegen vor von Brooke und Engel (1969a-d): Bei 4 männlichen Patienten mit MC waren Typ1-Fasern (bezogen auf den mittleren Durchmesser) in 2 Fällen deutlich größer als Typ2 ($\Delta +5,3$ und $+4,1 \mu\text{m}$), in den anderen Fällen geringgradig kleiner ($\Delta -2,0$ und $-0,2 \mu\text{m}$). Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Schröder und Becker (1972) und zu Muskelbefunden an gesunden männlichen Vergleichspersonen, bei denen Typ2 physiologischerweise größere mittlere Durchmesser zeigt als Typ1 (Brooke und Engel 1969a).

Wir fanden bei unseren beiden männlichen Patienten gegensätzliche Ergebnisse: Im Fall I ist Typ1 im Durchschnitt $6,9 \mu\text{m}$ kleiner als Typ2A und $2,1 \mu\text{m}$ kleiner als Typ2B. Dies entspricht den Verhältnissen an normalen Muskeln (Brooke und Engel 1969a), bzw. den Befunden von Schröder und Becker (1972). Gegenüber den stark myopathisch veränderten kleinen 2C-Fasern (s.u.) ist Typ1 allerdings mehr als $32 \mu\text{m}$ größer. Der Fall II weicht dagegen vom Normalbefund (Typ2 > Typ1) ab, da hier Typ1 $13,2 \mu\text{m}$ größer als Typ2A, $9,4 \mu\text{m}$ größer als Typ2B und $9,1 \mu\text{m}$ größer als Typ2C ist. Dies bestätigt die Befunde von Brooke und Engel (1969c) und von Pêpin et al. (1975), die bei einem 35jährigen Mann ebenfalls Typ1-Fasern fanden, die deutlich größer als die Typ2-Fasern waren. Auch bei unserer Patientin E.T. (Fall III) war Typ1 deutlich größer als Typ2A ($+18,5 \mu\text{m}$) und Typ2B ($+17,5 \mu\text{m}$), was nach Brooke und Engel (1969a) bei weiblichen Normalpersonen physiologisch ist. Wie bei der Untersuchung von Fasertypenan-

Literatur	Fall- zahl	Beson- deres	Biopsie- ort	Zen- trale Kerne	Durch- messer (allg.)	Hyper- trophie
Thomsen 1876	1		Biceps	+		+
Erb 1886				+		+
Wohlfahrt 1951	5	1x keine Veränderg	2Quadric. 3Sup long	3	$\Delta \uparrow$ $\bar{d} 70-100\mu m$	2(einige 120-160 μm)
Norris 1962			Tibialis ant	+		
Adams u.Rebeiz 1966	3	1x keine Veränderg		2	$\Delta \uparrow$	viele >100 μm
Hofmann et al. 1966	1	Kind 6J.	Inter- costal	+	$\Delta \uparrow$	gelegent- lich
Engel u.Brooke 1966	6		3Biceps 1Delt,Gastroc,Vastus	3		4(2xTyp2,1x Typ1,1xTyp1 u.2)
Samaha et al. 1967	2		Vastus lat.	$\emptyset$	Δ N $\bar{d}$ N	$\emptyset$
Garcin et al. 1967	1	Kind 10J.	Peron. lat.	+	$\bar{d}$ 75 μm	$\bar{d}$ für ein Kind $\uparrow$
Brooke u.Engel 1969	5		3Biceps 1Delt,Vastus lat.			2(1xH ₂ ,1490, 1xH ₂ ,825,H ₁ 606)
Vaillaud et al. 1971	2	MC,Kind 7J: Kind 5J:	Quadr,Tric Quadriceps			
Schröder u.Becker 1972	10	6 MC 4 RezM	Vastus lat.	10	$d_{modal} \uparrow$ MC<RezM	3x 110 μm 1x 150 μm
Penders u.Delwaide 1972	3	2 MC 1 RezM	Quadriceps	+	unregel- (10%) mäßig	+
Dubowitz u.Brooke 1973	1		Biceps	+		
Castaigne et al. 1973	1		Quadriceps	+		
Engel u.Borenstein 1974	6	MC		+		+(meist Typ2)
Pépin et al. 1975	1		Deltoides	+		+(Typ1)
Crews et al. 1976	7	deutl:3RezM wenig:2RezM 1MC,1sporad	Biceps Biceps	+		++ +(3xTyp1 4xTyp2)
eigene Fälle	3		1Biceps 2Rectus Em.	3		+(2xTyp1, 2A,2B)

Tab.6: Übersicht wichtiger histologisch-histochemischer Befunde bei nicht-dystrophischen Myotonien

2

"einige isolierte Muskelfasern

gelegentlich Zerstörung, Phagozytose

Verhältnis Typ1/Typ2
4x <1/2, 6x <1; Typ2-
Atrophie

5(nicht spezif.) Phagozytose, Nekrose, Basophilie sarkoml.Massen(minimale Grade)

verstreute Inseln kleiner Fasern

d=66,4µm
bis 75,5µm

d=65,5µm
bis 87,6µm

1(A₁-333)

10µm > Typ2
Typ1/Typ2:

10µm < Typ1
1x 94 / 316
1x 139/95

5MC+bi+++ 2MC: Ringe, Degenerat., split,Vakuol.
4RezM(+), + 3RezM: Defekt, 1RezM: Vakuolen

kein Typ2B

einzelne verstreute sehr kleine Fasern

sehr klein
normale tonograph.Verteilung

einige sehr kleine Typ2-Fasern

Dominanz
Hypertrophie

einige verstreute kleine atrophische Angularfasern beider Typen

Dominanz, Hypertrophie 80-110 µm

nur 3 2B-Fas. Typ2
2A atroph.
15-35µm

einzelne Angularfasern

%-Anteil
normal

7x kein Typ2B
4x 2A-Domin. zahlreiche
Einzelfasern

1xDominanz

2B-Anteil 2x I: A₂C₈29
normal, 1x 5,4% IIIA₂A₆₀₀

2x kl., stark atroph. 2C-Fasern
1x splitting

teilen (s.u.) muß auch bei Größenmessungen berücksichtigt werden, daß Ergebnisse von Biopsien aus verschiedenen Muskeln unter quantitativen Aspekten nur eingeschränkt vergleichbar sind; physiologische anatomische Unterschiede zwischen verschiedenen Muskeln können so fälschlicherweise als echte histopathologische Veränderung fehlgedeutet werden. Unter diesen Einschränkungen müssen auch die oben angestellten Vergleiche betrachtet werden, da Brooke und Engel (1969c) sich auf Biopsien aus Biceps, Deltoideus und Vastus lateralis beziehen, Schröder und Becker (1972) auf den Vastus lateralis, Pêpin et al. (1975) auf den Deltoideus und unsere Fälle I und II auf den M. rectus femoris, bzw. Fall III auf den Biceps brachii. In noch stärkerem Maße als für Größenmessungen gilt dies für die Beurteilung von Fasertypenanteilen (s.u.). Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob die Differenz $\bar{d}_{\text{Typ2}} - \bar{d}_{\text{Typ1}}$ (die normalerweise beim Mann positiv und bei der Frau negativ ist) bei den nicht-dystrophischen Myotonien gesetzmäßig zur negativen Seite hin verschoben ist, sei es durch Vergrößerung von Typ1-Fasern, durch Verkleinerung von Typ2-Fasern oder eine Kombination dieser Veränderungen. Theoretisch wäre z.B. eine bevorzugte Beteiligung von Typ2 am myopathischen Geschehen mit daraus resultierender Atrophie oder Durchmesserverringering denkbar. Nach Brooke und Engel (1969a,c) stellt Typ2-Atrophie eine relativ häufige und unspezifische Veränderung dar, die bei vielen Zuständen mit verminderter Muskelaktivität beobachtet wird, im Gegensatz zu dem recht spezifischen Befund einer Typ1-Atrophie mit Hypertrophie von Typ2 bei DyM.-

Auch bei der nicht-dystrophischen Myotonie kommt neben der recht häufig beobachteten Hypertrophie eine -seltener und diskretere- Verminderung der Durchmesser einzelner Muskelfasern vor. Dieses Phänomen wird im Rahmen dieser Arbeit vereinfachend als "Atrophie" bezeichnet, obwohl dieser Ausdruck in erster Linie für die neurogene Kaliberabnahme von Muskelfasern üblich ist. Es sei daher ausdrücklich betont, daß die Bezeichnung "atrophisch" in dieser Arbeit ganz allgemein für Muskelfasern benutzt wird, die nach der Definition von Brooke und Engel (1969a) bzw. Dubowitz und Brooke (1973) bei Männern kleiner als $40 \mu\text{m}$, bei Frauen kleiner als $30 \mu\text{m}$ sind; eine Wertung im Sinne der Neurogenese solcher Veränderungen ist

damit nicht impliziert. Zeigten sich außerdem auffällige Veränderungen der Form, der Anfärbbarkeit, Degenerationen und andere schwere Alterationen, so wurde zusätzlich der Begriff "myopathisch stark veränderte Faser" (myF) benutzt.

Atrophische Fasern fand bereits Wohlfahrt bei 2 von 6 MC-Patienten in Biopsien aus dem M. "supinatus longus". Bei sehr detaillierten Untersuchungen zur Histochemie myotoner Erkrankungen fielen Engel und Brooke (1966) in 5 von 6 MC-Fällen "einige sehr kleine Typ2-Fasern" auf, Garcin et al. (1967) beschrieb "seltene Inseln verstreuter Fasern mit reduziertem Durchmesser". Nach Schröder und Becker (1972) waren bei MC und RezM "Atrophien und verschiedenartige 'dystrophische' Veränderungen meist nur an einzelnen wenigen Muskelfasern nachweisbar", die "dem einen oder dem anderen Fasertyp angehören" können. Dubowitz und Brooke (1973) erwähnen "zwei sehr kleine Fasern am Rande eines Faszikels", Castaigne et al. (1973) "einige wenige Fasern kleinen Kalibers", "in der Regel Typ2 (myofibrilläre ATPase +) mit stark positiver α -Glycerophosphat-Dehydrogenase-Reaktion". Engel und Warmolts (1973) und Engel und Borenstein (1974) erwähnen "wenige verstreute Angularfasern beider Typen mit den histochemischen Charakteristika denervierter Fasern", die "oft DPNH-TR-dunkel" seien. Auch Pépin et al. (1975) beschrieben, daß "die meisten Fasern offensichtlich großkalibrig sind, bestimmte Fasern aber atrophisch, angular bzw. segmentiert, sehr reich an Kernen, pseudomyoblastisch"; dabei handelte es sich meist um Typ2A-Fasern. Crews, Kaiser und Brooke (1976) fanden bei drei männlichen Patienten mit RezM "zahlreiche atrophische Fasern", bei zwei weiblichen Patienten mit RezM, einem Fall von MC und zwei sporadischen Fällen dagegen nur leichtere Veränderungen mit "gelegentlichen atrophischen Fasern".

Wir fanden bei einem männlichen Patienten (Fall I) zahlreiche sehr kleine Typ2C-Fasern ($A_{2C}=829$), bei Fall II nur vier atrophische Fasern ohne Bevorzugung eines Fasertyps und bei der Patientin E.T. (Fall III) viele kleine 2A-Fasern ($A_{2A}=600$) neben einigen kleinen 2B-Fasern ($A_{2B}=200$). Unsere Befunde bestätigen die meisten der oben anführten Ergebnisse. Die im Fall I ins Auge fallende Atrophie fast nur von

Typ2C bei erhöhten Hypertrrophiefaktoren für Typ1, 2A und 2B stellt einen interessanten neuen Aspekt dar. Nach Brooke und Kaiser (1974) kommen Typ2C-Fasern in normalen menschlichen Erwachsenenmuskeln -im Gegensatz zu manchen Tiermuskeln- nur selten vor, dafür aber in fetalen und pathologisch veränderten Muskeln (z.B. bei Muskeldystrophien) sowie im Tierexperiment nach Reinnervation. 2C-Fasern werden als ontogenetisch primitive, relativ undifferenzierte Fasern betrachtet (Brooke und Kaiser 1974). Hiermit ergibt sich ein weiterer, wenn auch hypothetischer Hinweis auf regenerative Veränderungen bei der nicht-dystrophischen Myotonie oder auf neurotrophische Einflüsse, die von Engel (1971), Engel und Warmolts (1973) sowie Engel und Borenstein (1974) zumindest als möglicher pathogenetisch wirksamer Teilfaktor bei myotonen Erkrankungen diskutiert wurden. Die Autoren postulieren einen hypothetischen Nerv-Muskel-Einfluß ("n-m-influence") mit drei Störungsmöglichkeiten:

- 1) Myotonie aufgrund Verlustes einer n-m-Hemmfunktion
- 2) leichte Faseratrophie aufgrund teilweisen Verlustes eines Trophik-aufrechterhaltenden n-m-Einflusses terminaler Axone
- 3) schwere Faseratrophie aufgrund Verlustes aller n-m-Einflüsse von einigen "Axonästen" [Engel und Warmolts (1973) benutzen in ihrer Arbeit über die motorische Einheit das Bild des Baumes als Metapher: "Ast" symbolisiert eine -im Gegensatz zu 2)- mehr proximal gelegene Schädigung, die daher mehr Verzweigungen betrifft]

Bei der DyM läge neben Myotonie aufgrund Verlustes einer n-m-Hemmfunktion ein partieller Verlust eines trophischen n-m-Einflusses vor, was den Befund der Typ1-Atrophie erklären könnte. Bei der MC und der Paramyotonia congenita (PMC) läge ein gleicher oder stärkerer Verlust der n-m-Hemmfunktion vor, was die ausgeprägtere Myotonie bei MC und PMC hervorrufen soll. Die oben angeführten, verstreuten atrophischen Veränderungen wären auf einen zusätzlichen, mehr proximal gelegenen Defekt einiger "Axonäste" zurückzuführen, mit Verlust aller n-m-Einflüsse. Das klinische Leitsymptom Myotonie wäre demnach den nicht-atrophischen Fasern zuzuordnen, von der beobachteten Atrophie also unabhängig.-

Myonathische Veränderungen wie Sarkoplasmatische Massen und Rindbinden, die bei DyM oft vorkommen, sind für MC nicht typisch (Wohlfahrt 1951, Adams und Rebeiz 1966, Engel und Brooke 1966). "Gelegentliche Zerstörung und Phagozytose individueller Fasern" beobachteten Hofmann et al. (1966). Bei 2 von 6 MC-Patienten fanden Schröder und Becker (1972) vereinzelte akute Degenerationen, Rindbinden, Faseraufsplitterungen und Vakuolen bzw. Lipidtröpfchen zwischen den Myofibrillen. Wie weit die oben erwähnten "atrophischen" Fasern gleichzeitig myonathisch stark veränderte Fasern (myF) darstellen, geht aus den Beschreibungen nicht hervor.

Bei unserer Patientin E.T. (Fall III) fanden sich keine myF, sondern lediglich einige Faserlängsteilungen ohne Bevorzugung eines Fasertyps. Im Fall II beobachteten wir 66 myF bei einer Gesamtfaserzahl von 1120; davon entfielen 30 (45,5%) auf Typ2C, 8 (12,1%) stellten Einzelfasernekrosen dar mit Verlust der enzymatischen Aktivität, 8 Fasern gehörten zu Typ1. Die myonathischen Veränderungen waren am ausgeprägtesten im Fall I; dort traten 170 myF auf (bei 1667 Fasern insgesamt), die relativ uniformes Verhalten zeigten: mehr als 95% dieser Fasern gehörten zu Typ2C, bis auf 2 Fasern war die NADH-TR-Reaktion stark positiv, mit granularer Struktur des Sarkoplasma. Diese myF vom Typ2C sind weitgehend identisch mit den schon bei der Atrophie diskutierte sehr kleinen 2C-Fasern in Fall I. Ehe wir zur hypothetischen Einordnung dieser Fasern im Hinblick auf ihren möglichen pathogenetischen Stellenwert kommen, sollen unsere Ergebnisse zur Fasertypenverteilung bei nicht-dystrophischer Myotonie zusammenfassend diskutiert werden.

Fasertypenverteilung bei nicht-dystrophischer Myotonie
liegen nur sehr wenige Publikationen vor. Engel und Brooke (1966) wiesen auf die große Schwankungsbreite von Fasertypenanteilen von Muskel zu Muskel aber auch innerhalb ein und desselben Muskels hin und definierten ein Verhältnis Typ1/Typ2 jenseits der Grenze von 1/4 bis 4/1 als sicher, jenseits 1/2 bis 2/1 als fraglich pathologisch. Brooke und Engel (1969a) bezeichneten einen Prozentsatz von mehr als 55% Typ1-Fasern als Typ1-Dominanz, von mehr als 80% Typ2-Fasern als Typ2-Domi-

nanz. Bei 5 männlichen Patienten mit MC fanden Engel und Brooke (1966) in allen Fällen ein Überwiegen von Typ2, davon in drei Biceps- und einer Vastus-Biopsie ein fraglich pathologisches Überwiegen von Typ2 und in einer Biceps-Biopsie mit 92% Typ2-Fasern eine deutliche Typ2-Dominanz. Schröder und Becker (1972) fanden in Biopsien aus dem M.vastus lat. bei einem MC-Patienten 94 Typ1-Fasern gegenüber 316 vom Typ2 ($\Delta 23\%$ Typ1). Bei einem weiteren Fall (wobei allerdings nur 234 Fasern ausgezählt wurden) lag eine Typ1-Dominanz vor (139 Fasern Typ1 $\Delta 59\%$). Auch Pépin et al. (1975) beobachteten Typ1-Dominanz in der Deltoideus-Biopsie eines Patienten mit familiärer Myotonie und übungsunabhängiger Schwäche (vermutlich RezM) (s.u.).

Wir fanden im M.rectus femoris bei Fall I eine Typ2-Dominanz (von 1667 Fasern 15,5% Typ1), im Fall II normale Fasertypenverteilung (von 1120 Fasern 37,3% Typ1). Im weiblichen M.biceps (Fall III) fand sich dagegen Typ1-Dominanz (von 1513 Fasern 68% Typ1), was bei einer Frau nicht als eindeutig pathologischer Befund gewertet werden kann. Aufgrund der oben zitierten widersprüchlichen Befunde, der großen Varianz der Fasertypenzusammensetzung in verschiedenen Muskeln sowie aufgrund unserer Resultate, die keine gesetzmäßige Veränderung der Relation Typ1/Typ2 erkennen lassen, kann auf obligate grobe Alterationen im Muster dieser beiden Fasertypen nicht geschlossen werden. Voraussetzung für besser vergleichbare Befunde wären standardisierte Fasertypenzuordnung und Durchmesserbestimmung, standardisierte Entnahmebedingungen (gleiche Muskeln und Biopsietechniken) sowie größere Fallzahlen.

Als die weitere Unterteilung der beiden essentiellen Fasertypen 1 und 2 in Subtypen möglich geworden war (s. Methodik und allgemeinen Teil der Diskussion), hoffte man, bei den nicht-dystrophischen Myotonien spezifische Änderungen im Muster dieser Subtypen zu entdecken. Dubowitz und Brooke (1973) bemerkten in zwei Bicepsbiopsien das völlige Fehlen von Typ2B. Pépin et al. (1975) fanden bei einem 35jährigen Mann mit nicht-dystrophischer Myotonie lediglich drei 2B-Fasern im gesamten entnommenen Gewebe (aus dem M.deltoideus). Crews, Kaiser und Brooke (1976) entnahmen in 8 Fällen nicht-dystrophischer Myotonie (3 ♂, 2 ♀ mit RezM, 1 ♂ mit MC, 2 ♂ mit sporadischer Myotonie) Gewebe aus

dem M.biceps brachii. Sie beschrieben in allen Fällen ein völliges Fehlen von 2B-Fasern. Als hypothetische Erklärung diskutieren die Autoren:

- 1) eine Umwandlung von 2B- in 2A-Fasern, was deren Dominanz erklären würde
- 2) ein Fehlen oder eine biochemische Modifikation der 2B-determinierenden Neurone
- 3) eine Veränderung in den Muskelfasern selbst, die eine Differenzierung in 2B-Fasern verhindert

Der Befund einer 2A-Dominanz von Crews et al.(1976) wird weiter unten diskutiert. Wäre der Befund einer 2B-Defizienz typisch für die nicht-dystrophischen Myotonien, so stünde zur Diagnostik neben Anamnese, aktiver und mechanischer Myotonie sowie EMG-Befund ein einfaches histochemisches Kriterium zur Verfügung.

Allerdings konnten wir bei keinem unserer Fälle ein völliges Fehlen von Typ2B nachweisen: Im männlichen M.rectus femoris gehörten bei Fall I 478 von 1667 Fasern ($\hat{=}$ 28,7%) zum Typ2B, bei Fall II 365 von 1120 Fasern ($\hat{=}$ 32,6%). Im weiblichen M. biceps (Fall III) kamen ebenfalls 2B-Fasern vor (82 von 1513 Fasern $\hat{=}$ 5,4%), deren prozentualer Anteil allerdings deutlich erniedrigt war. Der an Biopsien aus dem Biceps (Dubowitz und Brooke 1973, Crews et al.1976) und dem M.deltoides (Pépin et al.1975) erhobene Befund einer 2B-Defizienz bei nicht-dystrophischer Myotonie kann also nicht auf andere Muskeln verallgemeinert werden. Aufgrund unserer Ergebnisse in Fall III müssen ferner 2B-Fasern im Biceps nicht völlig fehlen. Wenn somit die Befunde der zuletzt zitierten Autoren quantitativ auch nicht voll bestätigt wurden, so ergibt sich bei Fall III doch weitgehende Übereinstimmung im qualitativen Kriterium einer starken Reduktion des Typ2B-Anteils.

Die Verschiebung der Fasertypenrelationen gegenüber normalen Muskeln hängt möglicherweise mit dem disseminierten Auftreten kleiner atrophischer Fasern zusammen, die in unseren Fällen I und II meist zu Typ2C gehörten. Zu ihrer Entstehung sind folgende Hypothesen denkbar:

- 1) Persistenz undifferenzierter Fasern aufgrund einer frühen Entwicklungsstörung: einige Fasern könnten zu einem onto-

genetisch frühen Zeitpunkt ihre Innervation verloren oder garnicht erst erhalten haben (Brooke, Williamson und Kaiser 1971). Dieser Pathomechanismus erscheint bei der nicht-dystrophischen Myotonie unwahrscheinlich, da dann die morphologischen Veränderungen von Geburt an relativ konstant ausgeprägt sein müßten.

- 2) Denervation reifer Muskelfasern: Dies wäre vereinbar mit der "n-m-Theorie" von Engel 1971, Engel und Warmolts 1973, Engel und Borenstein 1974 (s. auch oben). Ein lange bestehender Verlust des trophischen Nerv-Muskel-Einflusses an einigen "Axonästen" könnte auf die Dauer zur Verschiebung des ATPase-Fasertyps führen, ein Vorgang, der auch bei nicht-myotonen Zuständen mit muskulärer Inaktivität vorkommt und zu der nicht seltenen Typ2-Atrophie führen soll (Brooke und Engel 1969c). Diese Theorie würde auch die unterschiedlichen Schweregrade von Fasertypenverschiebungen erklären. Vielleicht ist mit diesem Prozeß -wie schon Crews et al. (1976) in ähnlichem Zusammenhang vorschlugen- eine Umwandlung von Fasertypen verbunden. So könnte in Fall I das Überwiegen von 2A-Fasern auf einer Umwandlung von Typ2B in Typ2A beruhen, mit zwischengeschalteter Entdifferenzierung zur "atrophischen" 2C-Faser. Die noch nicht sehr lange Persistenz der myotonen Erkrankung bei diesem jungen Mann könnte die Ursache dafür sein, daß der 2B-Anteil noch nicht "erschöpft", die Umwandlung zu 2A-Fasern noch nicht abgeschlossen ist. Beim sporadischen Fall II sind die morphologischen Veränderungen geringer, zeigen jedoch mit ebenfalls vielen 2C-Fasern deutliche Parallelen zu Fall I. Im Fall III müssen zunächst Geschlechtsunterschiede und große Varianz im Fasertypenmuster verschiedener Muskeln berücksichtigt werden, was den hohen Typ1-Anteil als noch physiologisch erklären könnte. Trotz allgemein nur geringer morphologischer Alterationen sind jedoch auch in diesem Fall Typ2-Fasern deutlich verändert: es gibt nur noch wenige 2B-Fasern, sehr seltene 2C-Fasern, dafür zahlreiche kleine 2A-Fasern. Die Patientin ist bereits 59 Jahre alt; Veränderungen bei vieljährigem Verlauf könnten sich von denen bei kürzerem Verlauf (jüngeren Individuen, z.B. Fall I) unterscheiden.

Der Altersaspekt ist bei den bisherigen morphologischen Betrachtungen keine große Beachtung geschenkt worden.

- 3) Theoretisch denkbar, jedoch weniger wahrscheinlich, ist eine Veränderung im Enzymmuster der Muskelzelle selbst, ohne Beteiligung neuronaler Einflüsse. Die beobachteten Veränderungen müßten dann ungleich deutlicher ausgeprägt sein.

Diese Überlegungen zur Entstehung der atrophischen Fasern und zu den Veränderungen des Fasertypenmusters haben hypothetischen Charakter. Die lichtmikroskopisch-histochemischen Veränderungen sind in einer zur Zeit nicht näher bestimmbar Weise bereits Folgeerscheinungen der Myotonie oder dieser koordiniert. Die Aufklärung der Myotonieursache ist wohl kaum auf dem Wege histopathologischer Untersuchungen möglich, da es sich um ein molekularbiologisches Phänomen handeln dürfte. Bezüglich der Ätiologie der Myotonie sei ferner verwiesen auf die Einleitung und die "n-m-Theorie" von Engel (1971), Engel und Warmolts (1973) sowie Engel und Borenstein (1974).

Es bleibt zu klären, inwieweit die elektrophysiologischen Veränderungen auf einem abnormen Aufbau der Muskelfasermembranen beruhen, wie er aufgrund gaschromatographischer Befunde über veränderte Fettsäuremuster bei MC und ReZM (Kuhn und Seiler 1970, Kuhn in: Becker 1977) anzunehmen ist. Möglicherweise ist nicht nur das "äußere Membransystem" des Sarkolemmis beteiligt, sondern auch das "innere Membransystem" (Gillis und Maes 1973) des SR bzw. die Calciumpumpe. Hierfür spricht neben in-vitro-Veränderungen des Ca^{++} -Stoffwechsels (Seiler und Kuhn 1970) auch die Beobachtung von Gillis und Maes. Sie registrierten an einem Kontraktions-Erschlaffungs-Modell einzelner skelettierter Muskelfasern bei Applikation kleiner Ca^{++} -Mengen eine deutlich verzögerte Erschlaffung; dabei handelte es sich um einen jungen Mann mit MC.

Inwieweit dem klinischen Symptom Myotonie bei verschiedenen Krankheiten überhaupt gleiche Ursachen zugrunde liegen, bleibt angesichts so vieler noch offener Fragen vorerst unklar. Neben dem wertvollen Hilfsmittel der Histochemie erscheinen hier vor allem weitere molekularbiologische und biochemische Unter-

KRITERIUM	Fall I	Fall II	Fall III
Biopsiestelle	M.rectus femoris	M.rectus femoris	M.biceps brachii
Fasertypenanteil Typ1	15,5 %	37,3 %	68,0 %
Typ2A	48,1 %	25,7 %	26,1 %
Typ2B	28,7 %	32,6 %	5,4 %
Typ2C	7,5 %	3,0 %	0,3 %
Fasern mit Binnenkernen signifikant überrepräsentiert.(x ²)	12,4 % 2C(89,13)	27,3 % 2B(21,32)	7,6 %
signifikant unterrepräsent.(x ²)	2A(7,53)	2A(20,74)	
stark myopath.veränderte Fasern bevorzugter Fasertyp	170 2C(96%)	66 2C(45,5%) Ø (12,1%)	---
Atrophie	A _{2C} 829	---	A _{2A} 600
Hypertrophie	H ₁ 486 H ₁ 892 H _{2A} 592 H _{2B}	H ₁ 1974 H ₁ 1071 H _{2A} 1065 H _{2B} 1706 H _{2C}	---
Histogramm			
- modale Klasse: Typ1 (µm)	75	95, 105	65
Typ2A	85	75	45
Typ2B	75	75, 95	45
Typ2C	25	75, 115	--
- $\bar{d}(\mu\text{m}) \pm s(\mu\text{m})$: Typ1	75 ± 12	92 ± 22	59 ± 19
Typ2A	82 ± 12	79 ± 23	41 ± 21
Typ2B	77 ± 15	83 ± 15	42 ± 12
Typ2C	43 ± 18	83 ± 33	30 ± 7
Besonderes	viele kleine atroph. 2C-Fasern	stark veränder- te Fasern 2C oder Nekrose	kaum Verände- rungen, atroph. Typ2A, relativ viel 'splitting'

Tab.7 : Gegenüberstellung wichtiger Werte
und auffälliger Befunde bei allen
drei Fällen mit Rezessiver Myotonie

suchungen erfolgversprechend. Auch Fortschritte in der Grundlagenforschung zur Rolle der Fasertypen könnten zusätzliche Hinweise erbringen, welche Mechanismen dem Phänomen Myotonie zugrunde liegen.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Hinblick auf mögliche charakteristische Veränderungen im Fasertypenmuster wurden bei drei Patienten mit Rezessiver Generalisierter Myotonie Muskelbiopsien histologisch und histochemisch untersucht. Bei einem 21jährigen (Fall I) und einem 35jährigen Mann (Fall II) wurden Proben aus dem M. rectus femoris entnommen, bei einer 58 Jahre alten Frau mit Rezessiver Myotonie mit Kältestarre (Fall III) aus dem M. biceps brachii.

Der Fasertypenklassifikation wurde im wesentlichen die myofibrilläre ATPase-Reaktion zugrunde gelegt und Argumente für dieses Vorgehen diskutiert. In Fall I fand sich eine Verteilung Fasertypen 1 : 2A : 2B : 2C von 15% : 48% : 29% : 9% (n=1667), in Fall II von 37% : 26% : 33% : 3% (n=1170), in Fall III von 68% : 26% : 5% : 1% (n=1513). Damit lag in Fall I eine Typ2-Dominanz vor (95%), in Fall III eine Typ1-Dominanz (68%).

Alle Biopsien enthielten 2B-Fasern, der M. biceps brachii einen deutlich reduzierten Anteil. Typ2B-Defizienz bei nicht-dystrophischer Myotonie kommt nach diesen Befunden im M. biceps vor, nicht aber im M. rectus femoris; ein völliges Fehlen von 2B-Fasern im M. biceps konnte nicht gefunden werden.

Zentralwärts gewanderte Kerne fanden sich in 12,4%, 27,4% und 7,6% aller Fasern. Typ2C in Fall I und Typ2B in Fall II waren bei den Fasern mit Binnenkernen hochsignifikant überrepräsentiert, Typ2A dagegen in beiden Fällen signifikant unterrepräsentiert. Histochemisch gesicherte Hyvertrophie von Typ1 und Typ2 lag in den Fällen I und II vor, Atrophie fand sich bei Typ2C in Fall I und Typ2A in Fall III.

Der Befund kleiner atrophischer 2C-Fasern in den Fällen I und II bzw. sehr kleiner 2A-Fasern in Fall III wird hervorgehoben und Hypothesen zu seiner Entstehung diskutiert.

Die histologischen und histochemischen Veränderungen bei nicht-dystrophischen Myotonien scheinen somit diskret und unspezifisch zu sein, was der Vergleich mit Literatur zu diesem Thema bestätigt.

Ätiologie, Symptomatologie und Therapie der Myotonie werden einleitend kurz dargestellt, ebenso das klinische Bild der hier beschriebenen Fälle.

- ARRERFIELD, D. C.,
HINTERBUCHNER, L. P.,
SCHNEIDER, M.:
Myotonia, dwarfism, diffuse bone disease and unusual ocular and facial abnormalities (a new syndrome).
Brain 88, 313-322 (1965)
- ADAMS, R. D.,
REBERTZ, J. J.:
Histopathologie der myotonischen Erkrankungen.
in: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb, Hrsg. Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verl., 191-203 (1966)
- ADAMS, R. D.,
COFFRS, C.,
WATSON, J. N.:
Report of a subcommittee on the quantitation of muscle biopsy findings.
J. Neurol. Sci. 6, 179-188 (1968)
- ASKANAS, V.,
ENGEL, W. K.:
Distinct subtypes of type I fibers of human skeletal muscle.
Neurology (Minneapolis) 25, 879-887 (1975)
- BARCHI, R. L.:
Myotonia. An evaluation of the chloride hypothesis.
Arch. Neurol. 32, 175-180 (1975)
- BECKER, P. E.:
Zur Frage der Heterogenie der erblichen Myotonien.
Nervenarzt 28, 455-460 (1957)
- BECKER, P. E.:
Die Heterogenie der erblichen Myotonien.
II. Internat. Congr. Human Genetics, Rom 1961, Amsterdam-London-Milan-New York: Exerpta Medica Found., S. 93 (1961)
- BECKER, P. E.:
Zur Genetik der Myotonien (Eine vorläufige Übersicht).
Internist 4, 384-392 (1963)
- BECKER, P. E.:
Myotonien.
in: Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in fünf Bänden, Hrsg. Becker, P. E., Stuttgart: ThiemeVerl., Bd III/1, 468-495 (1964)
- BECKER, P. E.:
Zur Genetik der Myotonien.
in: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb, Hrsg. Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verl., 247-255 (1966)
- BECKER, P. E.:
Paramyotonia congenita (Eulenburg).
in: Fortschritte der allgemeinen und klinischen Humangenetik, Hrsg. Becker, P. E., Lenz, W., Vogel, F., Wendt, G. G., Stuttgart: ThiemeVerl., Bd III, 1-134 (1970)

- BECKER, P.E.: Generalized non-dystrophic myotonia. The dominant (Thomsen) type and the recently identified recessive type. in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, Hrsg. Desmedt, L.E., Basel: Karger, vol. 1, 407-412 (1973)
- BECKER, P.E.: Genetische Beratung bei Muskelerkrankungen. in: Erbkrankheiten, Risiko und Verhütung, Bericht über die Tagung am 17. und 18. Februar in Marburg, Hrsg. Wendt, G.G., Marburg: Medizin. Verlagsgesellschaft, S. 119-130 (1975)
- BECKER, P.E.: Myotonia and syndromes associated with myotonia. Clinical-genetic studies of the non-dystrophic myotonias. in: Topics in Human Genetics, Hrsg. Becker, P.E., Lenz, W., Vogel, F., Wendt, G.G., Stuttgart: Thieme Verl., 3, 1-178 (1977)
- BECKETT, F.B.,
BOURNE, G.H.: Histochemical observations on the cytochrome oxidase and succinic dehydrogenase activity of normal and diseased human muscle. Acta Anat. (Basel) 33, 289-298 (1958)
- BELL, C.: Physiologische und pathologische Untersuchungen des Nervensystems. Aus dem Englischen von Romberg, M.H., 2. Aufl., Berlin, S. 367 (1836) zitiert nach Thomsen, J. (1876)
- BELL, E.T.: The interstitial granules of striated muscle and their relation to nutrition. Internat. Monatsschr. Anat. Physiol. 28, 297-347 (1911)
- BIRNBERGER, K.J.,
RÜDEL, R.,
STRUPPLER, A.: Clinical and electrophysiological observations in patients with myotonic muscle disease and the therapeutic effect of N-propyl-Ajmalin. J. Neurol. 210, 99-110 (1975)
- BOETERS, H.: Über Myotonie. Klinische und eropathologische Beiträge. Samml. psych. u. neurol. Einzeldarstellungen, Leipzig: Thieme Verl., VIII, 36-38 (1935)
- BROOKE, M.H.,
ENGEL, W.G.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types. 1. Adult male and female. Neurology (Minneapolis) 19, 221-233 (1969)

- BROOKE, M.H.,
ENGEL, W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
2. Diseases of the upper and lower motor neurons.
Neurology (Minneap.) 19, 378-393 (1969)
- BROOKE, M.H.,
ENGEL, W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
3. Myotonias, myasthenia gravis, and hyperkalemic periodic paralysis.
Neurology (Minneap.) 19, 469-477 (1969)
- BROOKE, M.H.,
ENGEL, W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types.
4. Children's biopsies.
Neurology (Minneap.) 19, 591-605 (1969)
- BROOKE, M.H.,
KAUSER, K.K.: Some comments on the histochemical characterization of muscle adenosin triphosphatase.
J. Histochem. Cytochem. 17, 431-432 (1969)
- BROOKE, M.H.,
KAUSER, K.K.: Muscle fiber types: How many and what kind?
Arch. Neurol. (Chic.) 23, 369-379 (1970)
- BROOKE, M.H.,
KAISER, K.K.: The use and abuse of muscle histochemistry.
Annals of the New York Academy of Sciences 228, 121-144 (1974)
- BROOKE, M.H.,
WILLIAMSON, E.,
KAISER, K.K.: The behaviour of the four fiber types in developing and reinnervated muscle.
Arch. Neurol. (Chic.) 25, 360-366 (1971)
- BROWN, C.: Muscle weakness after rest in myotonic disorders: an electrophysiological study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37, 1336-1342 (1974)
- BROWN, G.J.,
HARVEY, A.M.: Congenital myotonia in the goat.
Brain 62, 341-363 (1939)
- BRUMLIK, J.,
DRECHSLER, B.,
VANNIN, T.M.: The myotonic discharge in various neurological syndromes: a neurophysiological analysis.
Electromyography 10, 369-383 (1970)
- BRYANT, S.H.: Muscle membrane of normal and myotonic goats in normal and low external chloride.
Fed. Proc. 21, 312 (1962)

- BRYANT, S.H.: The electrophysiology of myotonia with a review of congenital myotonia of coats.
in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, Hrsg. Desmedt, J.E., Basel: Karger, vol. 1, 420-450 (1973)
- BUCHTHAL, F.,
CLEMMESSEN, S.: Electromyographical observation in congenital myotonia.
Acta Psychiatr. et Neurol. 16, 380-403 (1941)
- BULLARD, H.H.: On the interstitial granules and fat droplets of striated muscle.
Amer. J. Anat. 14, 1-46 (1913)
- CALDERON, R.: Myotonic dystrophy: a neglected cause of mental retardation.
J. Pediat. 68, 423-431 (1966)
- CAMPBELL, R.C.,
IHM, P.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Stuttgart, Thieme Verl., 269 S. (1971)
- CASTAIGNE, P.,
LAPLANE, D.,
AUGUSTIN, P.,
DORDAT, G.,
PENDERS, C.: Myotonie congénitale, faiblesse musculaire corrigée par l'exercice et hypertrophie musculaire.
Rev. neurol. (Paris) 120, 52-57 (1973)
- CREWS, J.,
KAISER, K.K.,
BROOKE, M.H.: Muscle pathology of myotonia congenita.
J. Neurol. Sci. 28, 449-457 (1976)
- CURSCHMANN, H.: Demonstration eines Falles Thomsen'scher Krankheit mit ausgedehnten Muskelatrophien.
Münch. med. Wschr. 53, 1281-1282 (1906)
- CURSCHMANN, H.: Über familiäre atrophische Myotonie.
Dtsch. Zschr. Nervenheilkd. 45, 161-202 (1912)
- DANA, C.L.: An atypical case of Thomsen's disease (Myotonia congenita).
Med. Record. 33, 433-438 (1888)
- DANIEL, P.M.,
STRICH, S.: Abnormalities in the muscle spindle in dystrophia myotonica.
Neurology (Minneapolis) 14, 310-316 (1964)
- DELWAIDE, P.J.,
PENDERS, C.A.,
DAUBRESSE, J.C.,
DODINVAL, P.,
REZNIK, M.: Paramyotonie familiale et crises parétiques avec hypokaliémie.
Rev. neurol. (Paris) 115, 295-311 (1971)

- DENNY-BROWN, D.:
The histological feature of striped muscle in relation to its functional activity.
Proc. Roy. Soc. Ser. B 104, 371-411 (1929)
- DENNY-BROWN, D.,
NEVIN, S.:
The phenomenon of myotonia.
Brain 64, 1-18 (1941)
- DRAGER, G. E.,
HAMMILL, J. F.,
SHY, F.:
Paramyotonia congenita.
Arch. Neurol. Psychiatr. (Chic.) 80, 1-9 (1958)
- DREWS, G. A.,
ENGEL, W. K.:
Reversal of the ATPase-reaction in muscle fibres by EDTA.
Nature (Lond.) 212, 1551-1553 (1966)
- DUBOWITZ, V.,
BROOKE, M. H.:
Muscle biopsy: a modern approach.
London-Philadelphia-Toronto: W. B. Saunders Co., 475 S. (1973)
- DUBOWITZ, V.,
LAWSON, D.:
Myotonia congenita with "delayed myotonia".
Proc. Roy. Soc. Med. 53, 786-787 (1960)
- DUBOWITZ, V.,
PEARSE, A. G. E.:
A comparative histochemical study of oxidative enzymes and phosphorylase activity in skeletal muscle.
Histochemie 2, 105-117 (1960)
- DUBOWITZ, V.,
PEARSE, A. G. E.:
Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle.
Nature (Lond.) 185, 701-702 (1960)
- DUBOWITZ, V.,
PEARSE, A. G. E.:
Enzymic activity of normal and dystrophic human muscle: a histochemical study.
J. Path. Bact. 81, 365-378 (1961)
- EDGERTON, V. R.,
GERCHMAN, L.,
CARROW, R.:
Histochemical changes in rat skeletal muscle after exercise.
Exptl. Neurol. 24, 110-123 (1969)
- EDSTRÖM, L.,
NYSTRÖM, B.:
Histochemical types and sizes of fibres in normal human muscles.
Acta Neurol. Scand. 45, 257-269 (1969)
- ENGEL, W. K.:
The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease.
Neurology (Minneapolis) 12, 778-794 (1962a)
- ENGEL, W. K.:
Chemocytology of striated annulets and sarkoplasmatic masses in myotonic dystrophy.
J. Histochem. Cytochem. 10, 229-230 (1962b)

- ENGEL, W.K.: Myotonia - a different point of view.
Calif.Med.114, 32-37 (1971)
- ENGEL, W.K.: Fiber-type nomenclature of human skeletal muscle for histochemical purposes.
Neurology(Minneap.)24, 344-348 (1974)
- ENGEL, W.K.,
BORENSTEIN, A.: Histochemical evidence raising the question of a neurogenic aspect in myotonia congenita (MC) and paramyotonia congenita (PM).
J.Neuropath.exper.Neurol.33, 192 (1974)
- ENGEL, W.K.,
BROOKE, M.H.: Histochemistry of myotonic disorders.
in: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb, Hrsg.Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verl., 203-222 (1966)
- ENGEL, W.K.,
CUNNINGHAM, G.C.: Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections.
Neurology(Minneap.)13, 919-923 (1963)
- ENGEL, W.K.,
WARMOLTS, J.R.: The motor unit: Diseases affecting it in toto or in partio.
in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, Hrsg.Desmedt, J.E., Basel: Karger, vol.1, 141-177 (1973)
- ERB, W.: Die Thomsensche Krankheit (myotonia congenita).
Leipzig: Vogel, 128 S. (1886)
- EULENBURG, A.: Über eine familiäre, durch 6 Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie.
Neurol.Zbl.5, 265-272 (1886)
- FEINSTEIN, B.,
LINDEGÅRD, B.,
NYMAN, E.,
WOHLFAHRT, G.: Morphologic studies of motor units in normal human muscles.
Acta anat.23, 127-142 (1955)
- FENICHEL, G.M.: The B fibre of human fetal skeletal muscle.
Neurology(Minneap.)13, 219-226 (1963)
- FENICHEL, G.M.,
ENGEL, W.K.: Histochemistry of muscle in infantile spinal muscular atrophy.
Neurology(Minneap.)13, 1059-1066 (1963)
- GAMSTORP, I.: Adynamia Episodica Hereditaria.
Acta Paediat.45(suppl.108), 1-126 (1956)

- GAMSTORP, I.: Adynamia Episodica Hereditaria and Myotonia.
Acta neurol.scand.39, 41-58 (1963)
- GAMSTORP, I.,
WOHLFAHRT, G.: A syndrome characterized by myokymia, myotonia, muscular wasting and increased perspiration.
Acta Psychiat.et Neurol.scand.34, 181-194 (1959)
- GARCIN, R.,
DUBOIS-POULSEN, A.,
FARDEAU, M.: Maladie de Thomsen de révélation néo-natale avec atteinte particulière des muscles respiratoires.
Documents ultrastructuraux concernant la biopsie musculaire.
Wiener Zeitschr.Nervenheilkd.25, 172-181 (1967)
- GARCIN, R.,
LEGRAIN, M.,
RONDOT, P.,
FARDEAU, M.: Étude clinique et métabolique d'une observation de paramyotonie congénitale d'Eulenburg. Documents ultrastructuraux concernant la biopsie musculaire.
Rev.neurol.(Paris)115, 295-311 (1966)
- GESCHWIND, N.,
SIMPSON, J.A.: Procaine amide in the treatment of myotonia.
Brain 78, 81-91 (1955)
- GILLIS, J.M.,
MAES, M.: Is the calcium pump involved in Thomsen myotonia?
in: New developments in electromyography and clinical neurophysiology, Hrsg.Desmedt, J.E., Basel:Karger, vol.1, 492-495 (1973)
- GREENFIELD, J.G.,
SHY, G.M.,
ALVORD, E.C.,
BERG, L.: An atlas of muscle pathology in neuromuscular diseases.
Edinburgh-London:Livingston, S.19-21 (1957)
- GRÜTNER, R.,
MERTENS, H.G.: Über eine erfolgreiche Behandlung der Myotonia congenita (Thomsen) mit Kationenaustauschern.
Klin.Wschr.31, 868-869 (1953)
- GRÜTZNER, P.: Zur Anatomie und Physiologie der quergestreiften Muskeln.
Receuil Zoologique Suisse 1, 665-684 (1884)
- GRUND, H.: Über myokymische Kontraktur.
Dtsch.Z.Nervenheilkd.64, 102-111 (1919)
- GUTH, L.,
SAMAH, F.J.: Qualitative differences between actomyosin ATPase of slow and fast mammalian muscle.
Exp.Neurol.25, 138-152 (1970)

- GUTH, L.
VETTER, H.:
The dynamic nature of the so-called
"fiber types" of mammalian skeletal
muscle.
Exp. Neurol. 31, 277-300 (1971)
- HABAN, J.:
Die Dicke der quergestreiften Muskel-
fasern und ihre Bedeutung.
Anat. Hefte 3, 267-308 (1964)
- HALL-CRAGGS, E. C. B.:
The longitudinal division of fibres
in overloaded rat skeletal muscle.
J. Anat. 107, 459-470 (1970)
- HALL-CRAGGS, E. C. B.:
Significance of longitudinal fibre
division in skeletal muscle.
J. Neurol. Sci. 15, 27-34 (1972)
- HALL-CRAGGS, E. C. B.,
LAWRENCE, C. A.:
Longitudinal fibre division in skeletal
muscle: a light and electromicroscopic
study.
Zeitschr. Zellforsch. mikroskop. Anat.
109, 481-494 (1970)
- HAPPER, P. S.,
JOHNSTON, D. M.:
Recessively inherited myotonia con-
genita.
J. med. Genet. 9, 213-215 (1974)
- HASSELBACH, W.:
Regulation der Kontraktion und Er-
schlaffung des Skelettmuskels.
in: Progressive Muskeldystrophie,
Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb,
Hrsg. Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New
York: Springer Verl., 513-520 (1966)
- HASSELBACH, W.:
Muskel.
in: Physiologie des Menschen, Hrsg.
Gauer, O. H., Kramer, K., Jung, R., München-
Berlin-Wien: Urban und Schwarzenberg,
4, 1-123 (1971)
- HEENE, R.:
Histological and histochemical findings
in spindles in dystrophia myotonica.
J. Neurol. Sci. 18, 369-372 (1973)
- HEENE, R.:
Experimental myopathies and muscular
dystrophy. Studies in the formal
pathogenesis of the myopathy of 2,4-
dichlorophenoxyacetate.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer,
S. 23-24 (1975)
- HOFFMANN, J.:
Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit
compliciert durch Neuritis multiplex.
Dtsch. Z. Nervenheilkd. 9, 272-278 (1897a)
- HOFFMANN, J.:
Weiterer Beitrag zur Lehre von der
Tetanie.
Dtsch. Z. Nervenheilkd. 9, 278-290 (1897b)

- HOFFMANN, W. W.,
ALSTON, W.,
ROWE, G.:
A study of individual neuro-muscular
functions in myotonia.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol.
21, 521-537 (1966)
- HUDSON, A. J.:
Progressive neurological disorder and
myotonia congenita associated with
paramyotonia.
Brain 86, 811-826 (1963)
- HUXLEY, H. F.:
Electron microscope studies of the
organization of the filaments in
striated muscle.
Biochim. Biophys. Acta 12, 397-394 (1953)
- HUXLEY, H. F.,
HANSON, J.:
Changes in the cross-striation of
muscle during contraction and stretch
and their structural interpretation.
Nature (Lond.) 173, 973-976 (1954)
- ISAACS, H.:
A syndrome of continuous muscle-fibre
activity
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 24, 319-
325 (1961)
- ISCH, F.,
STOEBNER, P.,
WALTER, J. M.:
Paramyotonie congénitale de von Eulen-
burg: Étude des observations d'une
enfant et de sa mère.
Rev. Neurol. (Paris) 118, 214-221 (1962)
- LENDASSIK, E.:
Die hereditären Krankheiten.
in: Handbuch der Neurologie, Hrsg.
Lewandowsky, Berlin, 2, 406-407 (1911)
zitiert nach Becker (1972)
- JENNEMO, F. G. L.,
MERTER, A. E. P. H.,
RENNEM, J.,
VAN'T, JNGAARDEN, G. V.:
Fibre hybrids in type groups.
An investigation of human muscle
fibres.
J. Neurol. Sci. 23, 337-352 (1974)
- JOHNSON, M. A.,
POLGAR, J.,
WRIGHTMAN, D.,
ARLINGTON, D.:
Data on the distribution of fibre
types in thirty-six human muscles.
An autopsy study.
J. Neurol. Sci. 18, 111-129 (1973)
- KARATI, G.,
KROET, W. K.:
Histochemical investigation of fiber
type ratios with the myofibrillar
ATPase reaction in normal and denervated
skeletal muscles in guinea pig.
Amer. J. Anat. 122, 145-156 (1968)
- KIRBY, J. P.,
KRAFT, G. H.:
Electromyographic studies in myotonia.
Arch. Phys. Med. 54, 47-50 (1973)
- KLEIN, D.:
La dystrophie myotonique (Steinert)
et la myotonie congénitale (Thomsen)
en Suisse.
J. Génét. hum. (Sunn.) 7, 1-328 (1958)

- KNOLL, P.: Über protoplasmaarme und protoplasma-
reiche Muskulatur.
Denkschr. Acad. Wiss. Wien, math.-nat. Kl.
58, 633-657 (1891)
- KRÜGER, P.: Über einen möglichen Zusammenhang
zwischen Struktur, Funktion und che-
mischer Beschaffenheit der Muskeln.
Biol. Zbl. 49, 616-622 (1929)
- KUHN, E.: Myotonia. The clinical evidence.
in: New developments in electromyo-
graphy and clinical neurophysiology,
Hrsg. Desmedt, J. E., Basel: Karger,
vol. 1, 413-419 (1973)
- KUHN, E.: Biochemistry of myotonia congenita.
in: Becker, P. E., Myotonia congenita
and syndromes associated with myotonia.
Clinical-genetic studies of the non-
dystrophic myotonias.
in: Topics in Human Genetics, Hrsg.
Becker, P. E., Lenz, W., Vogel, F., Wendt, G. G.,
Stuttgart: Thieme Verl., vol. 3, 155-161
(1977)
- KUHN, E.,
SETTLER, D.: Biochemische Besonderheiten und Unter-
schiede der autosomal dominant und
autosomal recessiv vererbten Myotonia
congenita.
Klin. Wschr. 48, 1134-1136 (1970)
- LAMBERT, E. H.,
MILLIKAN, C. H.,
EATON, L. M.: Stage of neuromuscular paralysis in
myotonia.
Amer. J. Physiol. 171, 741 (1952)
- LANDAU, W. M.: The essential mechanism in myotonia.
Neurology (Minneapolis) 2, 369-388 (1952)
- LEYDEN, E.: Klinik der Rückenmarkskrankheiten.
Berlin: Hirschwald, Bd. 1, 128-129 (1874)
- LINDSEY, D. R.,
CURNEN, E. C.: An electromyographic study on myotonia.
Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 35, 253-269
(1971)
- LIPICKY, R. J.,
BRYANT, S. H.,
SALMON, J. H.: Cable parameters, sodium, potassium,
chloride, and water content, and
potassium efflux in isolated external
intercostal muscle of normal volunteers
and patients with myotonia congenita.
J. Clin. Investig. (Chic.) 50, 2091-2103
(1971)
- LIVERSEDGE, L. A.,
NEWMAN, M. J. D.: The treatment of myotonia.
Brain 79, 395-413 (1956)
- MAGEE, K. R.: Paramyotonia congenita. Association
with cutaneous cold sensitivity and
- 88 -

description of peculiar sustained postures after muscle contraction.
Arch.Neurol.(Chic.)14,590-594 (1966)

- MAXWELL,I.L.: Hynerthrophia musculorum vera.
Brit.med.J.2,656 (1947)
- MEIJER, A.E.F.H.: Histochemical method for the demonstration of myosin Adenosin triphosphatase in muscle tissues.
Histochemie 22,51-58 (1970)
- MERTENS,H.G.: Das Neuromyotonie-Syndrom.
in: Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb, Hrsg.Kuhn,E., Berlin-Heidelberg-New York:Springer Verl.,295-301 (1966)
- MERTENS,H.G., GRÜTTNER,R.: Untersuchungen zur Langzeit-Therapie der Myotonie unter besonderer Berücksichtigung des Elektrolythaushaltes.
Klin.Wschr.33,593-602 (1955)
- MERTENS,H.G., ZSCHOCKE,S.: Neuromyotonie.
Klin.Wschr.43,917-925 (1965)
- MUNSAT,T.L.: Therapy of mytonia.
Neurology(Minneap.)17,359-367 (1967)
- NACHMIAS,V.T., PADYKULA,H.A.: A histochemical study of normal and denervated red and white muscles of the rat.
J.biophys.biochem.Cytol.4,47-54(1958)
- NISSEN,K.: Beiträge zur Kenntnis der Thomsenschen Krankheit (Mytonia congenita) mit besonderer Berücksichtigung des hereditären Moments und seiner Beziehungen zu den Mendelschen Vererbungsregeln.
Z.klin.Med.97,58-93 (1923)
- NISSEN,R.G.: Mytonia congenita (Thomsensche Krankheit).
Marburg:Dissertation, 67 S. (1953)
- NOGUES,E., SIROL,J.: Maladie de Thomsen a forme fruste avec atrophie musculaire.
Nouv.Iconogr.Salpêtrière 12,15 (1899)
- NORRIS,F.H.: Unstable membrane potential in human myotonic muscle.
Electroenceph.clin.Neurophysiol.14, 197-201 (1962)
- OGATA,T.: A histochemical study of red and white muscle fibres. Parts I, II, and III.
Acta Med.Okayama 12,216-240(1958)

- PADYKULA, H. A.: The localization of succinic dehydrogenase in tissue sections of the rat. Amer. J. Anat. 91, 107-145 (1952)
- PADYKULA, H. A., GAUTHIER, G. F.: Morphological and cytochemical characteristics of fiber types in normal mammalian skeletal muscle. in: Explanatory concepts in muscular dystrophy, Hrsg. Milhorat, A. T., New York: Excerpta Medica Foundation, 117-128 (1967)
- PADYKULA, H. A., HERMAN, E.: The specificity of the histochemical method for adenosin triphosphatase. J. Histochem. Cytochem. 3, 170-195 (1955)
- PARKER, N.: Dystrophia myotonica presenting as congenital facial diplegia. Med. J. Australia 2, 939-944 (1960)
- PENDEFUNDA, G. H., STEFANACHE, F., THEODORESCU, C., COSTAN, C.: The treatment of myotonia with L-Dopa. Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Tasi 78, 591-602 (1974)
- PENDERS, C. A., DELWAIDE, P. J.: Formes cliniques de la myotonie congénitale non dystrophique. Acta neurol. belg. 72, 366-372 (1972)
- PÉPIN, R., HACHENAT, M., MIKOL, J.: Observation familiale de myotonie avec hypertrophie musculaire, faiblesse corrigée par l'effort et atrophie des fibres de type II. Rev. neurol. (Paris) 131, 285-292 (1975)
- PRUZANSKI, W.: Variants of myotonic dystrophy in preadolescent life (the syndrome of myotonic dysembryoplasia). Brain 89, 563-568 (1966)
- RANVIER, L.: Propriétés et structures différentes des muscles rouges et des muscles blancs chez les lapins et les raies. Compt. rend. Acad. Sc. (Paris), 77, 1030 (1873)
- RANVIER, L.: De quelques faits relatifs à l'histologie et à la physiologie des muscles striés. Arch. Physiol. Norm. Path. 6, 1-15 (1874)
- RANVIER, L.: Leçons d'Anatomie Générale sur les systèmes musculaires. Paris: De la Haye (1880)

- REFSUM, S.,
CAHANEY, T. M.,
WATSON, J. N.,
STIMPSON, J. A.,
MERTENS, H. G.,
MITCHELL, A. T.:
Gespräch über die Therapie der
Myotonie. Leitung: S. Refsum
in: Progressive Muskeldystrophie,
Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb,
Hrsg. Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New
York: Springer Verl., 301-307 (1966)
- REUTERS, J.,
MARTIN, T.,
JORTS, C.:
Histochemical and quantitative
analysis of muscle biopsies.
J. Neurol. Sci. 10, 349-367 (1970)
- RICKER, K.,
MEINCK, H. M.:
Vergleich myotoner Entladungen bei
der Myotonia congenita und Dystrophia
myotonica.
Z. Neurol. 201, 62-72 (1972a)
- RICKER, K.,
MEINCK, H. M.:
Muscular paralysis in myotonia
congenita.
Europ. Neurol. 7, 221-227 (1972b)
- RICKER, K.,
MEINCK, H. M.:
Paramyotonia congenita (Eulenburg).
Neurophysiologic study of a case.
Z. Neurol. 203, 13-22 (1972c)
- RICKER, K.,
MEINCK, H. M.,
STUMPF, H.:
Neurophysiologische Untersuchungen
über das Stadium passagerer Lähmung
bei der Myotonia congenita und
Dystrophia myotonica.
Z. Neurol. 204, 145-148 (1973)
- RIECKER, G.,
DOBDELSTEIN, H.,
RÖHL, D.,
BOLTE, H. D.:
Messungen des Membranpotentials ein-
zelner quergestreifter Muskelfasern
bei Myotonia congenita (Thomsen).
Klin. Wschr. 42, 519-522 (1964)
- RIECKER, G.,
DOBDELSTEIN, H.,
RÖHL, D.,
BOLTE, H. D.:
Membranpotentiale einzelner Skelett-
muskelzellen bei Myotonia congenita
(Thomsen).
in: Progressive Muskeldystrophie,
Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb,
Hrsg. Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New
York: Springer Verl., 233-234 (1966)
- RINGQVIST, M.:
Histochemical enzyme profiles of
fibres in human masseter muscles with
special regard to fibres with inter-
mediate ATPase reaction.
J. Neurol. Sci. 12, 133-141 (1974)
- ROMANINI, F. G. A.:
Enzymes in muscle.
I. Histochemical studies of enzymes
in individual muscle fibers.
Arch. Neurol. 11, 355-368 (1964)
- RUEDAS, G.:
Elektromyographische Untersuchungen
bei den Myotonien.
Dtsch. Z. Nervenheilkd. 187, 352-356 (1969)

- SABOURAUD, O.,
BOUREL, M.,
CHATEL, M.,
LE BARS, J.:
Faiblesse musculaire corrigée par
l'exercice accompagnant une hyper-
trophie musculaire avec myotonie.
Rev.neurol.(Paris)112, 546-549 (1965)
- SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
2.Aufl., Heidelberg:Springer Verl.,
341-345 (1969)
- SAMAH, F. J.,
GUTH, L.,
ALBERS, R. W.:
Phenotypic differences between the
actomysin ATPase of the three fiber
types of mammalian skeletal muscle.
Exp.Neurol.26, 120-125 (1970)
- SAMAH, F. J.,
SCHROEDER, J. M.,
REBEIZ, J.,
ADAMS, R. D.:
Studies on myotonia. Biochemical and
electron microscopic studies on
myotonia congenita and myotonia
dystrophica.
Arch.Neurol.17, 22-33 (1967)
- SCHIFFER, D.,
GIORDANA, M. T.,
MONGA, G.,
MOLLO, F.:
Histochemistry and electron microscopy
of muscle fibres in a case of con-
genital paramyotonia.
J.Neurol.211, 125-133 (1976)
- SCHMALBRUCH, H.,
KAMIENIECKA, Z.:
Fiber types in the human brachial
biceps muscle.
Exp.Neurol.44, 313-328 (1974)
- SCHNEIDER, M.:
Physiologie des Menschen.
Berlin-Heidelberg-New York:Springer
Verl., S.370-377 (1971)
- SCHRÖDER, J. M.,
BECKER, P. E.:
Anomalien des T-Systems und des
sarkoplasmatischen Retikulums bei der
Myotonie, Paramyotonie und Adynamie.
Virchows Arch.Abt.A, path. Anat.
367, 319-344 (1972)
- SCHWALBE, G.,
MAYEDA, R.:
Über die Kaliberverhältnisse in den
quergestreiften Muskelfasern und
ihre Bedeutung.
Z.Biol.27, 482-516 (1890)
- SEILER, D.,
KUHN, E.:
Kalziumtransport der isolierten Vesikel
des sarkoplasmatischen Retikulums von
Patienten mit Myotonia congenita und
Myotonia dystrophica.
Schweiz.med.Wschr.100, 1374-1376 (1970)
- SHY, G. M.,
McEACHERN, D.:
Further studies of effects of
cortisone and ACTH on neurological
disorders.
Brain 74, 354-362 (1951)

- SIGWALD, J.,
 RONDOT, P.,
 FARDEAU, M.,
 GODET-GUILLAIN, J.:
 Paramyotonie congénitale d'Eulenburg.
 Etude clinique, biologique, histologique
 et ultrastructurale d'une nouvelle
 observation familiale.
 Rev.neurol.(Paris) 124, 439-450 (1971)
- SISSONS, H.A.:
 Further investigations of muscle fibre
 size.
 in: Research in muscular dystrophy.
 Proceedings of the third symposium,
 Hrsg.Research Committee of the Muscular
 Dystrophy Group of Great Britain,
 London: Pitman Medical, 107-115 (1965)
- SNEDECOR, G.W.,
 COCHRAN, W.G.:
 Statistical methods.
 6th edition, Ames, Iowa: Iowa State
 University Press, 593 S. (1967)
- STEIN, J.M.,
 PADYKULA, H.A.:
 Histochemical classification of indi-
 vidual muscle fibres of the rat.
 Amer.J.Anat. 110, 103-123 (1962)
- STEINBRECHER, W.:
 Klinische Neurophysiologie - besonders
 Elektromyographie- der Myotonie.
 in: Progressive Muskeldystrophie,
 Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb,
 Hrsg.Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New
 York: Springer Verl., 222-228 (1966)
- STEINERT, H.:
 Myopathologische Beiträge. I. Über das
 klinische und anatomische Bild des
 Muskelschwunds der Myotoniker.
 Dtsch.Z.Nervenheilkd. 37, 58-59 (1909)
- STEINERT, H.:
 Ein neuer Fall von atrophischer Myotonie.
 Dtsch.Z.Nervenheilkd. 39, 168-173 (1910)
- STÖHR, M.,
 SCHLOTE, W.,
 RUNDSCHU, H.D.,
 REICHENMILLER, H.E.:
 Myopathia myotonica. Fallbericht über
 eine neuartige hereditäre metabolische
 Myopathie.
 J.Neurol. 210, 41-66 (1975)
- STRÜMPFEL, A.:
 Tonische Krämpfe in willkürlich beweg-
 ten Muskeln (Myotonia congenita).
 Berl.klin.Wschr. 18, 119-121 (1881)
- SWASH, M.:
 The morphology and innervation of
 muscle spindles in dystrophia myotonica.
 Brain 95, 357-368 (1972)
- SWASH, M.,
 FOX, K.P.:
 Abnormal intrafusal muscle fibres in
 myotonic dystrophy: a study using
 serial sections.
 J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 38, 91-99
 (1975)
- SWASH, M.,
 FOX, K.P.:
 The fine structure of the spindle ab-
 normality in myotonic dystrophy.
 Neuropath.Appl.Neurobiol. 1, 171-187 (1975)

- SWASH, M.,
SCHWARTZ, M.S.,
SARGENT, M.K.:
Pathogenesis of longitudinal splitting
of muscle fibres in neurogenic disor-
ders and in polymyositis.
Neuronath. Applied Neurobiol. 4, 99-115
(1978)
- TACHIBUCHI, T.,
KURIKAKI, H.:
Histochemical detection of phosphory-
lase in animal tissue.
J. Histochem. Cytochem. 3, 153-160 (1955)
- TALMA, S.:
"ber Myotonia acquisita.
Dtsch. Z. Nervenheilkd. 2, 210-216 (1892)
- THOMSEN, E.:
Myotonia. Thomsen's disease. Paramyo-
tonia. Dystrophia myotonica.
København: Munksgaard, E., 251 S., (1948)
- THOMSEN, E.:
Is there possibly a myotonia acquisita?
in: Progressive Muskeldystrophie,
Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb,
Hrsg. Kuhn, W., Berlin-Heidelberg-New
York: Springer Verl., 263-265 (1966)
- THOMSEN, J.:
Tonische Krämpfe in willkürlich
bewegten Muskeln infolge von erblicher
psychischer Disposition (Ataxia
muscularis?).
Arch. Psychiat. (Berlin) 6, 702-718 (1876)
- THRUSH, D.C.,
NORRIS, C.J.,
SALMON, M.V.:
Paramyotonia congenita: a clinical,
histochemical and pathological study.
Brain 95, 537-552 (1972)
- TORBERGSEN, T.:
A family with dominant hereditary
myotonia, muscular hypertrophy, and
increased muscular irritability,
distinct from myotonia congenita
Thomsen.
Acta neurol. scand. 51, 225-232 (1975)
- TYLER, F.H.:
The differentiation of myotonia and
pseudomyotonia.
in: Progressive Muskeldystrophie,
Myotonie, Myasthenie. Symposium Erb,
Hrsg. Kuhn, E., Berlin-Heidelberg-New
York: Springer Verl., 289-294 (1966)
- VAILLAUD, J.C.,
MANASSERO, J.,
KERMAREC, J.,
DUPLAY, H.,
LECLERCQ, L.:
Étude d'une famille atteinte de maladie
de Thomsen avec recherches enzymatiques
et ultrastructuraux.
Sem. Hôp. Paris 47, 405-412 (1971)
- WACHSTEIN, M.,
MEISEL, E.:
The distribution of histochemically
demonstrable succinic dehydrogenase
and of mitochondria in tongue and
skeletal muscle.
J. biophys. biochem. Cytol. 1, 483-488 (1955)

- WESTPHAL, C.: Demonstration zweier Fälle von Thomsenscher Krankheit. Berl.klin.Wschr.20, 153-155 (1883)
- WILES, C.M.,
EDWARDS, R.H.T.: Weakness in myotonic syndromes. Lancet II/1977, 598-601 (1977)
- WILLIAMSON, P.M.,
SCAMPS, P.A.: Effectiveness of phenytoin sodium in myotonia congenita. in: Clinical studies in myology, Hrsg.Kakulas, B.A., Perth(Australia): Proceedings of the second congress on muscle diseases, part 2, 579-583 (1973)
- WOHLFAHRT, G.: Über das Vorkommen verschiedener Arten von Muskelfasern in der Skelettmuskulatur des Menschen und einiger Säugetiere. Acta Psychiat.Neurol.(Suppl.XII), 1-119 (1937)
- WOHLFAHRT, G.: Dystrophia myotonica and myotonia congenita. Histopathologic studies with special reference to changes in the muscles. J.Neuropath.exp.Neurol.10, 109-124 (1951)
- WOLF, A.: Quinine: An effective form of treatment for myotonia. Preliminary report of four cases. Arch.Neurol.Psychiat.(Chic.)36, 382-383 (1936)
- YELLIN, H.,
GUTH, L.: The histochemical classification of muscle fibers. Exp.Neurol.26, 424-432 (1970)
- ZELLWEGER, H.,
IONASESCU, V.: Myotonic dystrophy and its differential diagnosis. Acta neurol.scand.(Suppl.55)49, 1-28 (1973)

Herrn Prof. Heene sei hiermit herzlich gedankt für die freundliche Überlassung des Themas, die Einführung in die Methodik und die jederzeit geduldige Beratung bei Fragen und Problemen.

Frau Ernst danke ich für die Herstellung der histologischen und histochemischen Präparate, Frau Heck für Tips bei der Benutzung des Fotolabors.

Der exzellente "Service" in der Bibliothek von Frau Pitzer sei ebenfalls dankend hervorgehoben.

Last not least freue ich mich, daß meine Frau Heidi immer geduldiges Verständnis zeigte für den häufigen Verzicht auf ihren Mann - trotz der zeitweilig bis zu 9 kg wiegenden Zusatzlast, welche heute 5 kg wiegt, 600 mm hoch ist, Carmen heißt und auch oft den Vater missen mußte.

LEBENSSTAU F

Personalien

Name: Ralph-Rainer Gabriel
Geburtsdatum: 16. Juli 1951
Geburtsort: Homberg/ Efze
Beruf: Arzt
Ehefrau: Heide Gabriel, geb. Fischer
Kinder: Carmen, geb. 21.2.1978
Wohnort: 3550 Marburg, Zwischenhausen 18
Eltern: Helmut Gabriel, Lehrer
Hieselotte Gabriel, geb. Hitzemann
Wohnort: 4980 Bünde 1, Am Brunnen 6

Bildungsgang

1958-1962 Grundschule in Bünde
1962-1970 Freiherr-v.-Stein-Gymnasium Bünde
16.6.1970 Abitur in Bünde
1970-1971 Zivildienst in Bethel
15.10.1971 Studienbeginn Humanmedizin an der
Philipps-Universität Marburg
20.9.1972 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
16.3.1974 Ärztliche Vorprüfung
25.3.1975 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
31.3.1977 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1977-1978 Praktisches Jahr Innere Medizin, Chir.,
Kinderheilkunde Unikliniken Marburg
18.4.1978 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
schriftlicher Teil
25.4.1978 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
mündlicher Teil
23.5.1978 Approbation als Arzt

Praxis

7 Monate Bakteriolog.-Serolog. Institut Bethel
8 Monate Intensivstation und Hämodialyse Krankenha.
Gilead I, 5 Wochen Nachtwache Inn. Männerstat.
4 Wochen Hämodialyse Med. Uniklin. Marburg
5 Wochen Famulatur Arzt f. Allgemeinmedizin Bünde
4 Wochen Famulatur Med. Poliklinik Marburg
4 Wochen Famulatur Bernh.-Nocht-Inst. f. Schiffs- und
Tropenkrankheiten (Klin. Abtl.), Hamburg
3 Monate Arbeit in Buschklinik Mobai, Sierra Leone

MEINE AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon	(Anat.)	Schaumlöffel	(Radiol.)
Bauer	(Chir.)	Schmid	(Chemie)
Bichler	(Urol.)	Schneider, F.	(Biochemie)
Braasch	(Physiol.)	Schneider, J.	(Inn.Med.)
Buchholz	(Gyn.)	Siegert	(Mikrobiol.)
Dauner	(Neurol.)	Sodomann	(Inn.Med.)
Dimroth	(Chemie)	Spalke	(Neurol.)
Dittrich	(Kinderheilk.)	Uhlarik	(Gynäkol.)
Dombrowski	(Inn.Med.)	Vogler	(Allgemeinmed.)
Exner	(Orthop.)	Willenbockel	(Kinderheilk.)
Friederich	(Dermat.)		
Ganz	(HNO)		
Gerdes	(Inn.Med.)		
Haberich	(Physiol.)		
Hamelmann	(Chir.)		
Hardewig	(Inn.Med.)		
Heene	(Neurol.)		
Hort	(Pathologie)		
Ihm	(Statistik)		
Kaffarnik	(Inn.Med.)		
Karlson	(Biochemie)		
Klaus	(Inn.Med.)		
Koecke	(Biologie)		
Koransky	(Pharmakol.)		
Lütcke	(Neurol.)		
Martini	(Inn.Med.)		
Petry	(Anat.)		
Pohlen	(Psychanalyse)		
Popp	(Radiol.)		
Remschmid	(Psychiatrie)		
Richter	(Physik)		
Rohen	(Anat.)		
Roth	(Inn.Med.)		

